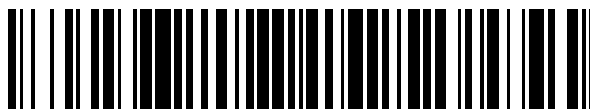


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 154**

51 Int. Cl.:

C07D 311/22	(2006.01) A61P 19/10	(2006.01)
A61K 31/397	(2006.01) C07D 405/04	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01) C07D 405/14	(2006.01)
A61K 31/453	(2006.01) C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	
A61K 31/4545	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/497	(2006.01)	
A61K 31/5377	(2006.01)	
A61P 19/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2013** **PCT/JP2013/051576**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013** **WO13111850**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013** **E 13740881 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017** **EP 2808322**

54 Título: **Derivado de cromona que tiene un efecto promotor de la osteogénesis**

30 Prioridad:

26.01.2012 JP 2012013683

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.12.2017

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

KAWAKAMI, KATSUHIRO;
KIHO, TOSHIHIRO;
TENGEIJI, ATSUSHI;
GOTANDA, KENTOKU;
AOKI, KAZUMASA y
YANO, KAZUKI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 648 154 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de cromona que tiene un efecto promotor de la osteogénesis

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto cíclico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, por ejemplo, osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, y enfermedad de Paget y fractura ósea, y similares.

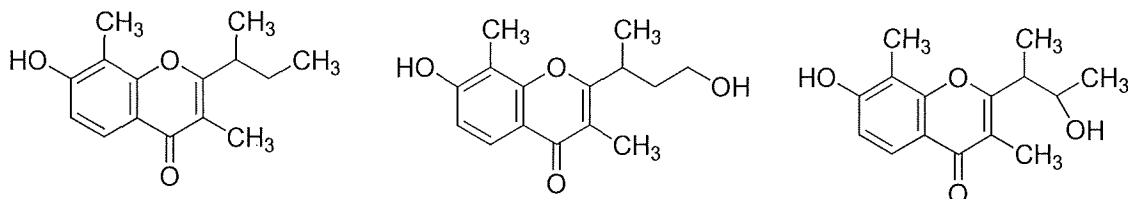
Técnica anterior

Generalmente, en el metabolismo óseo normal, la resorción ósea por osteoclastos y la osteogénesis por osteoblastos se equilibran, manteniendo así la homeostasis. Se supone que las enfermedades asociadas con el metabolismo óseo se desarrollan cuando el equilibrio entre la resorción ósea y la osteogénesis se interrumpe. Dichas enfermedades incluyen osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, enfermedad de Paget, y similares. Particularmente, la osteoporosis a menudo se desarrolla en mujeres postmenopáusicas y en personas mayores con síntomas acompañantes de dolor tales como lumbalgia, fractura ósea, etc. Para tales enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, se han empleado terapias de reemplazo hormonal con estrógenos y agentes terapéuticos tales como bifosfonatos y calcitoninas, de los cuales inhiben la actividad de los osteoclastos, ambos de los cuales inhiben la actividad de los osteoclastos.

Aunque se ha indicado que muchos de estos agentes terapéuticos tienen una acción de inhibición de la resorción ósea, etc., todavía no se ha demostrado claramente que ninguno de ellos tenga un efecto promotor de la osteogénesis. Particularmente, la capacidad osteogénica alterada debido a la reducción de la rotación ósea se indica como la causa principal de la osteoporosis senil (Referencia no perteneciente a patente 1), y por lo tanto, se considera eficaz un agente medicinal que promueve la osteogénesis. En vista de lo anterior, se demanda el desarrollo de un promotor de la osteogénesis administrable por vía oral altamente eficaz.

El documento WO2009/101959 (Referencia de Patente 1) describe compuestos como se muestra a continuación, que sin embargo difieren en características estructurales del compuesto de la presente invención.

[Fórmula química 1]



El documento WO2009/129372 también desvela compuestos útiles para tratar fracturas óseas u osteoporosis.

Listado de citas

Referencia de patentes

Bibliografía de patentes 1: WO2009/101959

Bibliografía no perteneciente a patente

Bibliografía no perteneciente a patente 1: New Eng. J. Med. 314, 1976 (1986)

Sumario de la invención

Problema técnico

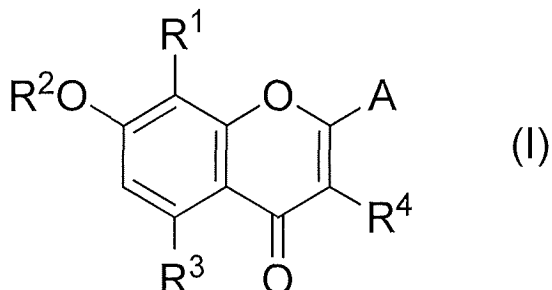
Con el fin de reducir el dolor y el riesgo de fractura ósea en enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, tales como osteoporosis, la masa ósea y la resistencia ósea necesitan aumentarse. Como un medio para aumentar la masa ósea y la resistencia ósea, se considera importante promover la osteogénesis por los osteoblastos, ya que definitivamente se considera que es eficaz. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto altamente seguro, administrable por vía oral o local, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que muestre un efecto promotor de la osteogénesis, etc.

Solución al problema

Los presentes inventores realizaron un extenso estudio con el fin de desarrollar una medicación terapéutica que tuviera un efecto promotor de la osteogénesis. Como resultado, han encontrado un excelente compuesto que

muestra un potente efecto promotor de la osteogénesis y es potencialmente capaz de servir como una medicación terapéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo y la fractura ósea, completando así la presente invención.

5 Específicamente, la presente invención proporciona (1) un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en la que cada sustituyente se define como se indica a continuación:

R¹ representa

10 un átomo de halógeno, un grupo alilo, un grupo cicloalquilo C3-C6, o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes a, en la que

el grupo de sustituyentes a consiste en un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo oxo, y un grupo fenilo;

R² representa un átomo de hidrógeno;

15 R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

A representa un grupo piperidina sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes c, en la que el grupo de sustituyentes c consiste en

20 un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo aminocarbonilo, un grupo di-alquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilcarbonilo C1-C6, un grupo di-alquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo alquilcarbonilo C1-C6 opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes d,

un grupo alcóxicarbonilo C1-C6 opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes d,

25 un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes d, un grupo benzoilo opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes d, y un grupo bencilo opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes d, en la que el grupo de sustituyentes d consiste en

30 un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo oxo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alcóxicarbonilo C1-C6, un grupo alquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo di-alquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo heterociclo-carbonilo, y

un grupo fenilaminocarbonilo opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes e, en la que

el grupo de sustituyentes e consiste en

35 un grupo heterociclo-carbonilo y un grupo heterociclo-alquilo C1-C6.

Los aspectos preferidos de la presente invención son como se describe a continuación.

(2) Un compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado de:

2-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de etilo,
40 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
N-etil-4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxamida,
4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida,
7-hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-sulfonamida,
45 2-(1-butanoilpiperidin-4-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
2-[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,

7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
 2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(pirazin-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
 8-alil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
 8-ciclopropil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
 8-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona, y
 7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-cromen-4-ona.

- (3) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con (1).
- (4) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con (1) para su uso en la promoción de la osteogénesis.
- (5) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con (1) para su uso en la mejora del metabolismo óseo.
- (6) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con (1) para su uso en la prevención o tratamiento de una fractura ósea.
- (7) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con (1) para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.
- (8) La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con (7), en la que la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es osteoporosis.
- (9) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con (1) para su uso en el campo de la ortopedia para la promoción de la curación de un fractura ósea, un defecto óseo, y enfermedades óseas tales como artrosis así como en el campo de la odontología para el tratamiento de enfermedad periodontal y la estabilización de la raíz dentaria artificial.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable, tiene una baja toxicidad y un efecto promotor de la osteogénesis y, por lo tanto, es útil para la prevención o el tratamiento de una enfermedad ósea metabólica asociada con una capacidad osteogénica reducida con respecto a la capacidad de resorción ósea. Los ejemplos de dicha enfermedad ósea metabólica incluyen osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia y, además, enfermedad de Paget, que afecta a los parámetros sistémicos del metabolismo óseo. En particular, el compuesto de la presente invención o sal farmacológicamente aceptable del mismo, es útil para la osteoporosis senil asociada con la capacidad osteogénica alterada. Además, se prevé la aplicación del compuesto de la presente invención, o sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el campo de la ortopedia para la promoción de la cicatrización de una fractura ósea, un defecto óseo y enfermedades óseas tales como la artrosis, así como en el campo de la odontología para el tratamiento de la enfermedad periodontal, la estabilización de la raíz artificial del diente, etc.

Descripción de las realizaciones

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle.

Los términos tales como los sustituyentes usados en la presente memoria descriptiva son como se definen a continuación.

Un átomo de halógeno:

Un grupo flúor, un grupo cloro, o un grupo bromo

Un grupo cicloalquilo C3-C6:

Un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo

Un grupo alquilo C1-C6:

Un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo isopropilo

Un grupo alcoxi C1-C6:

Un grupo en el que un átomo de oxígeno está unido por un grupo alquilo C1-C6, preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, o un grupo isopropoxi

Un grupo alquilamino C1-C6:

Un grupo en el que un grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente está unido a un grupo amino, preferentemente un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, o un grupo isopropilamino

Un grupo di-alquilamino C1-C6:

- 5 Un grupo en el que dos grupos alquilo C1-C6 mencionados anteriormente están unidos a un grupo amino, preferentemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, o un grupo diisopropilamino

Un grupo alquilaminocarbonilo C1-C6:

- 10 Un grupo en el que un grupo alquilo C1-C6 está unido a un grupo aminocarbonilo, preferentemente un grupo metilaminocarbonilo o un grupo etilaminocarbonilo

Un grupo di-alquilaminocarbonilo C1-C6:

Un grupo en el que dos grupos alquilo C1-C6 están unidos a un grupo aminocarbonilo, preferentemente un grupo dimetilaminocarbonilo o un grupo dietilaminocarbonilo

Un grupo di-alquilaminosulfonilo C1-C6:

- 15 Un grupo en el que dos grupos alquilo C1-C6 están unidos a un grupo aminosulfonilo, preferentemente un grupo dimetilaminosulfonilo o un grupo dietilaminosulfonilo

Un grupo alquilcarbonilo C1-C6:

Un grupo en el que a grupo carbonilo está unido por un grupo alquilo C1-C6, preferentemente un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, o un grupo butilcarbonilo

- 20 Un grupo alcoxicarbonilo C1-C6:

Un grupo en el que un grupo carbonilo está unido por un grupo alcoxi C1-C6, preferentemente un grupo acetoxi, un grupo etilcarboniloxi, un grupo propilcarboniloxi, un grupo isopropilcarboniloxi, o un grupo butilcarboniloxi

Un grupo alcoxi C1-C6-alquilcarbonilo C1-C6:

- 25 Un grupo en el que un grupo alcoxi C1-C6 está unido a un grupo alquilcarbonilo C1-C6, preferentemente un grupo metoxiacetilo, un grupo etoxiacetilo, un grupo metoxipropionilo, un grupo etoxipropionilo, o un grupo propoxiacetilo

Un grupo alquilsulfonilo C1-C6:

- 30 Un grupo en el que un grupo sulfonilo está unido por un grupo alquilo C1-C6, preferentemente un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, o un grupo butilsulfonilo, más preferentemente un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo

Un grupo heterocíclico:

Un grupo cíclico saturado o insaturado que contiene uno o mas heteroátomos como átomos que constituyen el anillo o anillos en los que puede condensarse una pluralidad de grupos cíclicos.

Específicamente, el grupo heterocíclico incluye grupos como se describe a continuación.

- 35 Un grupo heterocíclico saturado de 3 miembros: Un grupo aziridinilo, un grupo oxiranilo, o un grupo tiiranilo Un grupo heterocíclico insaturado de 3 miembros: Un grupo 1H o 2H aziridinilo, un grupo oxirenilo, o un grupo tiirenilo
Un grupo heterocíclico saturado de 4 miembros: Un grupo azetidínilo, un grupo oxetanilo, o un grupo tietanilo
Un grupo heterocíclico saturado de 5 miembros: Un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, o un grupo tetrahidrotiofenilo
- 40 Un grupo heterocíclico insaturado de 5 miembros: Un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, o un grupo tienilo
Un grupo heterocíclico insaturado de 5 miembros que contiene una pluralidad de heteroátomos: Un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, o un grupo imidazolinilo
Un grupo heterocíclico saturado de 6 miembros: Un grupo piperidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, o un grupo tetrahidrotiopiranilo
- 45 Un grupo heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene una pluralidad de heteroátomos: Un grupo morfolinilo o un grupo piperazinilo
Un grupo heterocíclico insaturado de 6 miembros: Un grupo piridilo o un grupo tetrahidropiridilo
Un grupo heterocíclico insaturado de 6 miembros que contiene una pluralidad de heteroátomos: Un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, o un grupo tiazinilo
- 50 Un grupo heterocíclico saturado de 7 miembros: Un grupo azepanilo, un grupo oxepanilo, o un grupo tiepanilo

Un grupo heterocíclico insaturado de 7 miembros que contiene una pluralidad de heteroátomos: Un grupo 1,4-diazepanilo

Un grupo heterocíclico insaturado de 7 miembros: Un grupo azepinilo, un grupo oxepinilo, o un grupo tiepinilo

El grupo que tiene anillos condensados incluye grupos como se describe a continuación.

- 5 Un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalilo, un grupo cromenilo, un grupo isocromenilo, un grupo tetrahidroisoquinolilo, y un grupo decahidroisoquinolilo

- 10 El grupo heterocíclico es preferentemente un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros tal como un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, un grupo azepanilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidroisoquinolilo, o un grupo decahidroisoquinolilo.

Un grupo heterociclo-carbonilo:

Un grupo en el que un grupo carbonilo está unido por un grupo heterocíclico

Un grupo heterociclo-alquilo C1-C6:

- 15 Un grupo en el que un grupo alquilo C1-C6 está unidos por un grupo heterocíclico

Un grupo protector para un grupo hidroxilo:

Se refiere a un grupo protector para un grupo hidroxilo descrito en T.W. Greene y P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3rd edition, 1999)" y es preferentemente el siguiente grupo:

- 20 un grupo acetilo, un grupo benzoílo, un grupo trimetilsililo, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxietoximetilo, un grupo tetrahidropiranilo, o un grupo bencilo.

Un grupo protector para un grupo amino:

Se refiere a un grupo protector para un grupo amino descrito en T.W. Greene y P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª edición, 1999)" y es preferentemente el siguiente grupo:

- 25 un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo bencilo, o un grupo alilo.

El compuesto representado por la fórmula general (I) es preferentemente cualquiera de los compuestos descritos en los Ejemplos, particularmente, preferentemente cualquiera de los siguientes compuestos: 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,

- 30 4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de etilo,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
N-etil-4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxamida,
4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida,
7-hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-sulfonamida,
35 2-(1-butanoilpiperidin-4-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
2-[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
40 2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(pirazin-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
45 8-alil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
8-ciclopropil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
8-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-cromen-4-ona,
7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-[(propan-2-iloxi)acetil]piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
50 2-[1-(etoxiacetil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
3-etil-7-hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-8-metil-4H-cromen-4-ona, y
8-etil-7-hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-4H-cromen-4-ona

La expresión "opcionalmente sustituido por" se refiere a que está sin sustituir o sustituido por uno a tres sustituyentes.

El término "sustituido" se refiere a que está sustituido por uno a tres sustituyentes.

El término "tratamiento" se refiere a curar enfermedades o síntomas.

5 través de reacción con una base o un ácido, respectivamente; por lo tanto, tal sal se denomina "sal farmacológicamente aceptable del mismo".

10 trietilamina, una sal de tributilamina, una sal de diisopropiletilamina, una sal de dicitlohexilamina, una sal de N-metilpiperidina, una sal de piridina, una sal de 4-pirrolidinopiridina, y una sal de picolina; y una sal de aminoácido, tal como sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico, y una sal de ácido aspártico, de las cuales es preferente una sal de metal alcalino.

15 inorgánico tal como hidroháluro (por ejemplo, fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato, y yodhidrato), nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; una sal de ácido orgánico tal como alcanosulfonato inferior (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y etanosulfonato), arilsulfonato (por ejemplo, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato), acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato, y maleato; y una sal de aminoácido, tal como sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico, y una sal de ácido aspártico. de las cuales hidroháluro, en concreto, clorhidrato, es mucho más preferente.

El compuesto de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede absorber agua, contener agua higroscópica, o formar un hidrato, cuando se deja en la atmósfera o se somete a recristalización. La presente invención también incluye compuestos en dichas diversas formas de hidratos, solvatos, y polimorfos cristalinos.

25 El compuesto de la presente invención, sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del compuesto o
sal pueden estar presentes como diversos isómeros tales como isómeros geométricos, incluyendo una forma cis,
una transform, etc., tautómeros, o enantiómeros tales como una forma D y una forma L, dependiendo del tipo o
combinación de sustituyentes. A menos que se restrinja específicamente de otro modo, el compuesto también
incluye cada uno de estos isómeros y estereoisómeros, y mezclas que contienen estos isómeros y estereoisómeros
30 en cualquier relación. Una mezcla de estos isómeros puede separarse por medios de separación conocidos
públicamente.

El compuesto de la presente invención también incluye un compuesto marcado, concretamente un compuesto en el que uno o dos o más átomos están sustituidos por isótopos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , y ^{35}S).

Además, la presente invención también incluye los denominados profármacos. Los profármacos se refieren a compuestos que tienen un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, y similares, del compuesto por hidrólisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos de grupos que forman tal profármaco incluyen los descritos en Prog. Med., Vol. 5, pág. 2157-2161, 1985. Más específicamente, los ejemplos de profármacos del compuesto que tiene un grupo amino pueden incluir compuestos en los que el grupo amino se acila, alquilados o fosforilados (por ejemplo, un compuesto en el que el grupo amino se convierte en eicosanoilo, alaniilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloilo, pivaloioximetilo, o terc-butilo). Los ejemplos de profármacos del compuesto que tiene un grupo hidroxilo pueden incluir compuestos en los que el grupo hidroxilo se acila, alquilados, fosforilados o borados (por ejemplo, un compuesto en el que el grupo hidroxilo se convierte en acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo, o dimetilaminometilcarbonilo). Los ejemplos de profármacos del compuesto que tiene un grupo carboxilo incluyen compuestos en los que el grupo carboxilo está esterificado o amidado (por ejemplo, un compuesto en el que el grupo carboxilo está esterificado con etilo, fenilesterificados, carboximetilesterificados, dimetilaminometilesterificados, pivaloilo oximetilesterificados, etoxicarbonilo xietilesterificados, amidados o metilamidados).

(Procedimiento de producción)

50 El compuesto de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede producirse aplicando
diversos procedimientos de producción conocidos públicamente, mientras que se aprovechan las características
basadas en la estructura básica del compuesto o los tipos de sustituyentes. Los ejemplos de procedimientos
conocidos públicamente incluyen procedimientos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP
55 PREPARATIONS", segunda edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, y "Comprehensive Organic Transformations",
VCH Publishers Inc., 1989, y similares.

Tras la producción del compuesto de la presente invención, dependiendo de los tipos de grupos funcionales presentes en el compuesto, puede ser eficaz, desde un punto de vista técnico de producción, proteger un grupo

funcional de un material de partida o compuesto intermedio con un grupo protector apropiado o reemplazar un grupo funcional por un grupo fácilmente convertible de antemano.

Los ejemplos de grupos funcionales incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo, y un grupo carboxilo. Los ejemplos de grupos protectores de los mismos incluyen los descritos en T.W. Greene y P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª edición, 1999)".

El grupo protector o el grupo fácilmente convertible en el grupo funcional puede seleccionarse apropiadamente para su uso de acuerdo con las condiciones de reacción respectivas para los procedimientos para producir los compuestos.

De acuerdo con estos procedimientos, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo y realizando la reacción, y después eliminando el grupo protector o convirtiendo el grupo en un grupo deseado, según sea necesario.

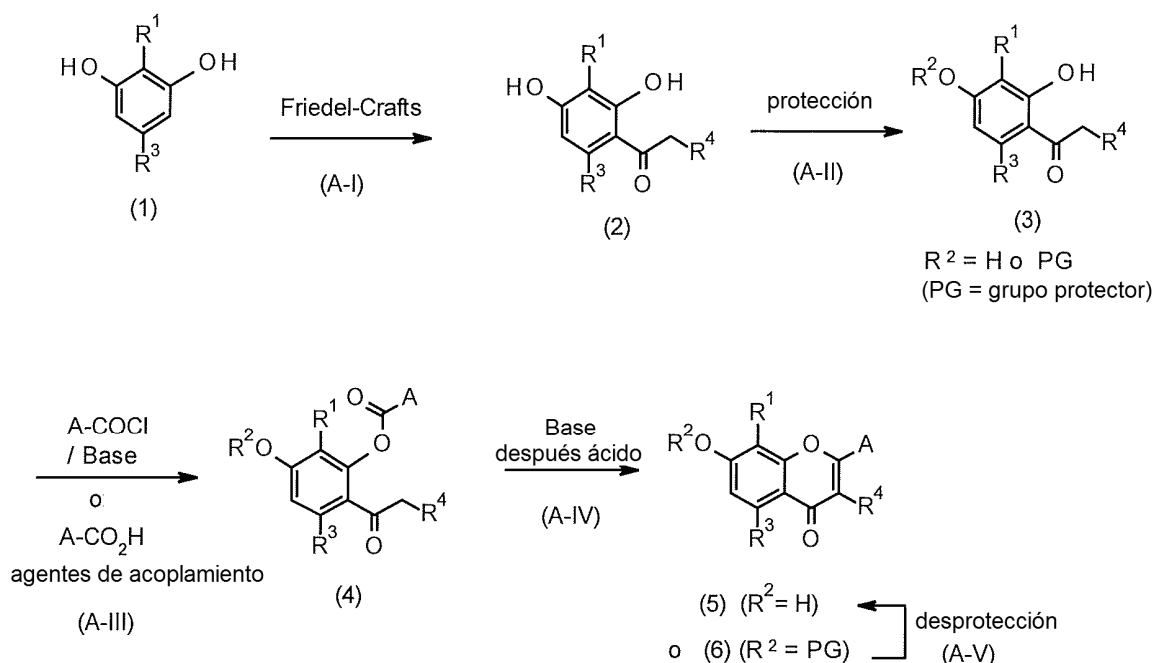
Además, puede producirse un profármaco del compuesto, de forma similar a los grupos protectores mencionados anteriormente, introduciendo un grupo específico en un material de partida o compuesto intermedio, o realizando las reacciones usando el compuesto producido. La reacción para producir el profármaco puede realizarse aplicando un procedimiento conocido públicamente por los expertos en la técnica tales como los procedimientos realizados normalmente, por ejemplo, esterificación, amidación, deshidratación, e hidrogenación.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán procedimientos para producir los compuestos. Sin embargo, el procedimiento de producción de la presente invención no se limita a los procedimientos descritos a continuación de ningún modo.

El procedimiento A implica: la etapa A-I de convertir el compuesto 1 en el compuesto 2 a través de la reacción de acilación de Friedel-Crafts; la etapa A-II de introducir un grupo protector R^2 en el grupo hidroxilo fenólico para producir el compuesto 3; la etapa A-III de acilar el compuesto 3 para obtener el compuesto 4; y la etapa A-IV de ciclar el compuesto 4 para producir el compuesto 5 o el compuesto 6. El compuesto 6 puede convertirse en el compuesto 5 desprotegiendo el grupo protector R^2 para el grupo hidroxilo (etapa A-V).

[Fórmula química 3]

(Procedimiento A)



En el esquema de reacción del Procedimiento A,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y A son como se han definido anteriormente;
PG representa un grupo protector para un grupo hidroxilo; y
 X representa un átomo de halógeno.

La reacción de la etapa A-I (reacción de Friedel-Crafts) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación usando un catalizador ácido.

Reactivo: cloruro de ácido, anhídrido de ácido, etc.

Catalizador de ácido: complejo de trifluoruro de boro-éter etílico, cloruro de aluminio, etc.

Disolvente: diclorometano o dicloroetano

Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a 100 °C

5 Tiempo de reacción: 1 a 12 horas

La reacción de la etapa A-II (reacción de protección del grupo hidroxilo) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación. Grupo protector preferido: un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, etc.

Reactivo (el grupo protector usado se muestra entre paréntesis): bromuro de bencilo (grupo bencilo), clorometoximatano (grupo metoximetilo), y una base

10 Disolvente: diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona, N,N-dimetilformamida, etc.

Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente

Tiempo de reacción: 2 a 48 horas

Etapa A-III (reacción de acilación):

(1) La reacción se realiza en las condiciones que se muestran a continuación usando haluro de ácido.

15 Base usada: piridina, 2,6-lutidina, N,N-dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina, etc.

Base preferida: N,N-dimetilaminopiridina, trietilamina, etc.

Disolvente: diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etc.

Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente

Tiempo de reacción: 4 a 48 horas

20 (2) La reacción se realiza en las condiciones que se muestran a continuación usando ácido carboxílico.

Agente de condensación usado: N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, etc.

Agente de condensación preferido: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, etc.

Disolvente: diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etc.

25 Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente

Tiempo de reacción: 4 a 72 horas

La reacción de la etapa A-IV (reacción de ciclación) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

(1) Etapa de tratamiento de base

Base: hidruro sódico, t-butoxido potásico, diisopropilamida de litio, 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazida de litio, 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazida sódica, etc.

30 Disolvente: N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, etc.

Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente

Tiempo de reacción: 0,5 a 4 horas

(2) Etapa de tratamiento con ácido

Ácido: ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, etc.

Disolvente: N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, etc.

Temperatura de reacción: temperatura ambiente a 100 °C

Tiempo de reacción: 1 a 8 horas

La reacción de la etapa A-V (desprotección) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

40 Grupo protector preferido: un grupo bencilo o un grupo metoximetilo

Procedimiento de tratamiento para la desprotección (que difiere dependiendo del tipo de grupo protector; el tipo de grupo protector se muestra entre paréntesis): hidrogenación (grupo bencilo) o tratamiento con ácido

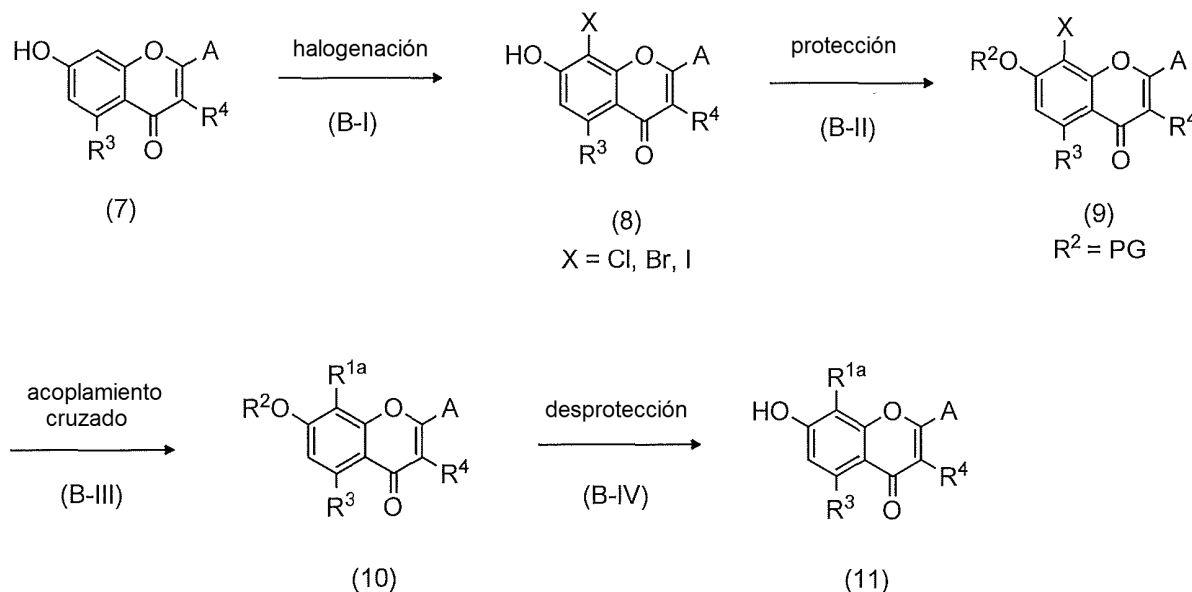
(grupo metoximetilo)

El procedimiento B implica: etapa B-I de compuesto de halogenación 7 para obtener el compuesto 8; la etapa B-II de introducir un grupo protector R² en el grupo hidroxilo fenólico para producir el compuesto 9 (como en la etapa A-II); etapa B-III de producción del compuesto 10; y la etapa B-IV de desprotección del grupo protector R² para el grupo hidroxilo en el compuesto 10 (como en la etapa A-V) para producir el compuesto 11.

45

[Fórmula química 4]

(Procedimiento B)



En el esquema de reacción del Procedimiento B

- 5 R² representa un grupo protector para un grupo hidroxilo;
 R³, R⁴, A, y X son como se han definido anteriormente; y
 R^{1a} representa un sustituyente que puede introducirse a través de una reacción de acoplamiento cruzado entre los grupos definidos por R¹.

La reacción de la etapa B-I (reacción de halogenación) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

- 10 Reactivo: N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, bromo, N-yodosuccinimida, yodo, etc.
 Disolvente: N,N-dimetilformamida, diclorometano, etc.
 Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a 60 °C
 Tiempo de reacción: 1 a 12 horas

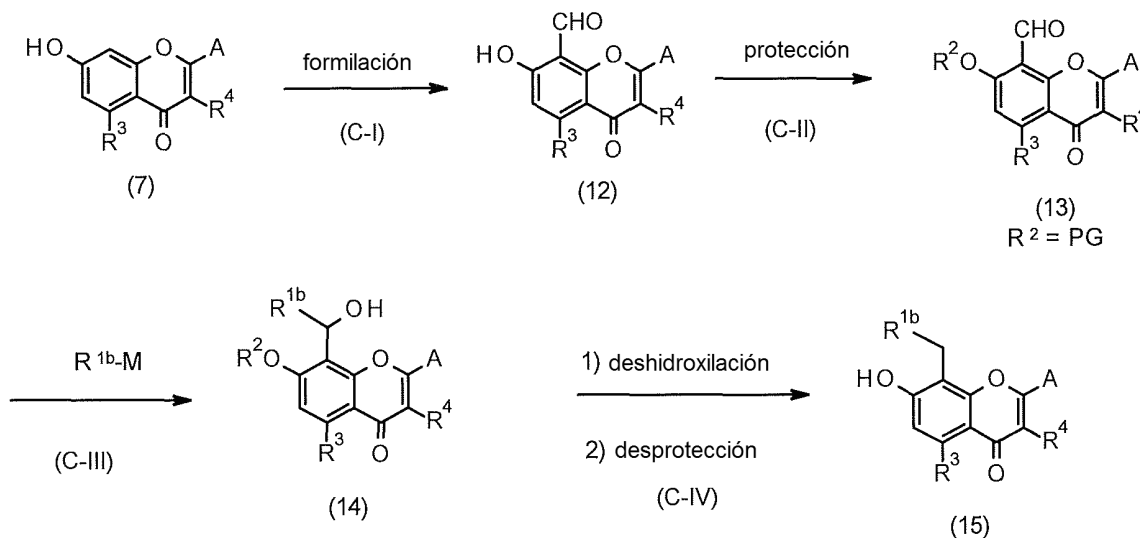
La Etapa B-II (reacción de protección del grupo hidroxilo) puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-II.

- 15 La reacción de la etapa B-III (reacción de acoplamiento cruzado; en este contexto, la reacción de acoplamiento cruzado se refiere un acoplamiento de Suzuki-Miyaura, acoplamiento de Still, acoplamiento de Buchwald-Hartwig, o similares) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación. Reactivo: un reactivo de ácido borónico (acoplamiento de Suzuki-Miyaura), un reactivo de estaño (acoplamiento de Still), o aminas primarias y secundarias (acoplamiento de Buchwald-Hartwig)
- 20 Base: bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato potásico, fosfato potásico, fosfato sódico, o t-butoxido potásico, etc.
 Catalizador: un catalizador de paladio tal como tetraquitrifenilfosfinapaladio o dicloruro de bisdifenilfosfinoferroceno paladio, etc.
 Disolvente: tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, o un disolvente acuoso de los mismos, etc.
- 25 Temperatura de reacción: temperatura ambiente a 120 °C
 Tiempo de reacción: 1 a 24 horas

La Etapa B-IV (desprotección) puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-V.

- 30 El procedimiento C implica: la etapa C-I de introducir un grupo formilo en una posición adyacente al grupo hidroxilo fenólico en el anillo de benceno del compuesto 7 para producir el compuesto 12; la etapa C-II de desprotección del grupo hidroxilo fenólico del compuesto 12 con un grupo protector R² para obtener el compuesto 13; la etapa C-III de introducir un grupo R^{1b} al grupo formilo del compuesto 13 a través de una reacción de adición nucleófila para producir el compuesto 14; y la etapa C-IV de someter el compuesto 14 a (1) una reacción de deshidroxilación y (2) una reacción de desprotección del grupo protector para el grupo hidroxilo para producir el compuesto 15.

(Procedimiento C)



En el esquema de reacción del Procedimiento C,

R^2 representa un grupo protector para un grupo hidroxilo; R^3 , R^4 , y A son como se han definido anteriormente;

R^{1b} representa un sustituyente que puede introducirse a través de una reacción de adición nucleófila usando un reactivo de metal orgánico, tal como un reactivo de metal alcalino o un reactivo de Grignard, entre los grupos definidos por R^1 ; y

$R^{1b}\text{-M}$ representa un reactivo de metal orgánico tal como un reactivo de metal alcalino o un reactivo de Grignard.

La reacción de la etapa C-I (reacción de formilación) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: hexametilenotetramina, etc.

Disolvente: ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.

Temperatura de reacción: 60 a 120 °C

Tiempo de reacción: 1 a 24 horas

La Etapa C-II (reacción de producción del grupo hidroxilo) puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-II.

La reacción de la etapa C-III (reacción de adición nucleófila) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: un reactivo de Grignard, un reactivo de litio orgánico, trifluorometiltrimetilsilano, etc.

Disolvente: éter dietílico, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido (para trifluorometilación), etc.

Temperatura de reacción: -78 °C a temperatura ambiente

Tiempo de reacción: 1 a 6 horas

Etapa C-IV:

(1) La reacción de deshydroxilación se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: ácido trifluoroacético y trietilsilano (procedimiento 1), o reacción con 1,1-tiocarbonilimidazol seguido de tratamiento con hidruro de tri-n-butilestaño y una cantidad catalítica de AIBN (procedimiento 2)

Disolvente: diclorometano (procedimiento 1) o tetrahydrofurano (procedimiento 2)

Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente (procedimiento 1) o de 50 a 120 °C (procedimiento 2)

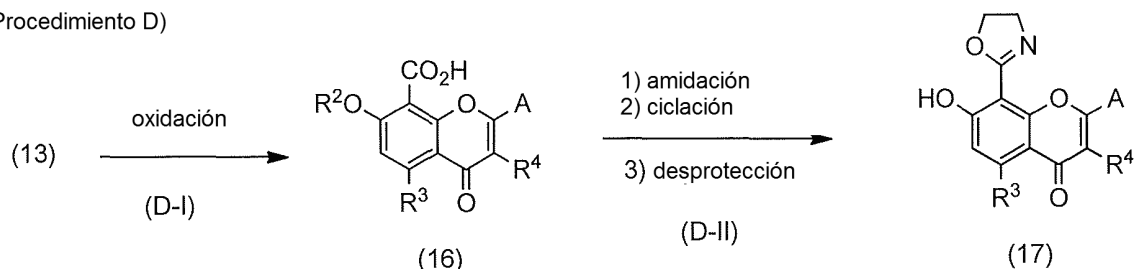
Tiempo de reacción: 1 a 6 horas

(2) La reacción de desprotección puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-V.

El procedimiento D implica: la etapa D-I de oxidar el grupo formilo del compuesto 13 (producido en la etapa C-II del Procedimiento C) para producir el compuesto 16; la etapa D-II de (1) amidación del grupo carboxi del compuesto 16, (2) formación de un anillo de isoxazolina a través de una reacción de ciclación, y (3) someter el grupo protector para el grupo hidroxilo a una reacción de desprotección para producir el compuesto 17.

[Fórmula química 6]

(Procedimiento D)



En el esquema de reacción del Procedimiento D,

R², R³, R⁴, y A son como se han definido anteriormente.

- 5 La reacción de la etapa D-I (reacción de oxidación) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: clorito sódico (ácido cloroso) y 2-metil-2-buteno

Disolvente: agua, alcohol t-butilico, etc.

Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente

Tiempo de reacción: 6 a 24 horas

- 10 Etapa D-II:

- (1) La reacción de amidación se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: producción de cloruro de ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclورو de fósforo, o similares, seguido de reacción con amina, o amidación usando un agente de condensación como en (2) de la etapa A-I.

- 15 Disolvente: diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etc.

Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente

Tiempo de reacción: 1 a 24 horas

- (2) La reacción de ciclación se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

- 20 Reactivo: cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de tosilo, o cloruro de mesilo y una base, o el mismo agente de condensación que en (2) de la etapa A-I

Disolvente: diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etc.

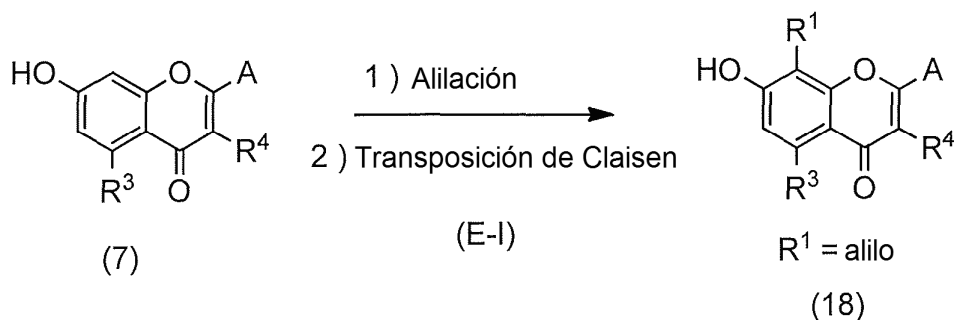
Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a 100 °C

Tiempo de reacción: 6 horas a 5 días

- (3) La reacción de desprotección puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-V.

- 25 El procedimiento E implica la etapa E-I de someter el compuesto 7 a (1) una reacción de alilación del grupo hidroxilo y después (2) una transposición de Claisen para producir el compuesto 18.

(Procedimiento E)



En el esquema de reacción del Procedimiento E,

R¹ representa un grupo alilo; y

- 30 R³, R⁴, y A son como se han definido anteriormente.

Etapa E-I:

(1) La reacción de alilación se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: haluro de alilo y una base

Disolvente: diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etc.

Temperatura de reacción: temperatura ambiente a 100 °C

Tiempo de reacción: 1 a 48 horas

(2) La reacción de transposición de Claisen se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

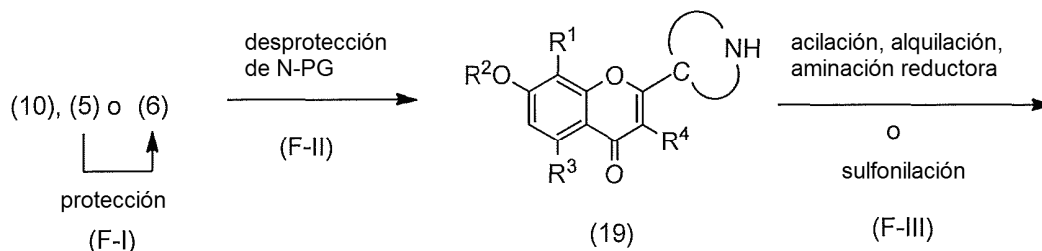
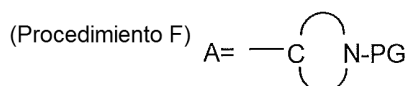
Disolvente: dimetilalanilina, nitrometano, agua, etc.

Temperatura de reacción: 100 a 250 °C

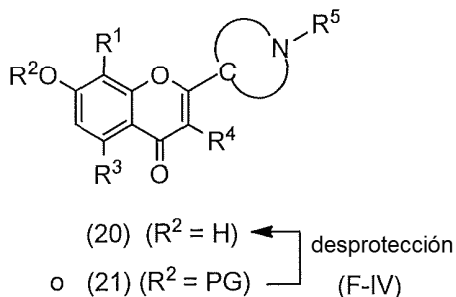
Tiempo de reacción: 1 a 12 horas

El procedimiento F implica: la etapa F-II de desprotección de un grupo protector en un átomo de nitrógeno usando el compuesto 10, el compuesto 5 o el compuesto 6 obtenido a partir del compuesto 5 por la etapa F-I (protección del grupo hidroxilo) para producir el compuesto 19; y la etapa F-III de introducir un sustituyente R^5 en el átomo de nitrógeno del compuesto 19 (por ejemplo, por un procedimiento tal como acilación, alquilación, aminación reductora, o sulfonilación) para producir el compuesto 20 o el compuesto 21. Cuando R^2 es un grupo protector como en el compuesto 21, el grupo protector para el grupo hidroxilo puede desprotegerse en la etapa F-IV para producir el compuesto 20. En el caso de usar una reacción de hidrogenación en la etapa F-II, los enlaces insaturados en R^1 , R^{1a} , R^3 , y R^4 del compuesto 10, 5 o 6 pueden reducirse en enlaces saturados simultáneamente con la desprotección.

[Fórmula química 8]



$R^2 = \text{H o PG}$



En el esquema de reacción del Procedimiento F,

R^1 , R^3 , y R^4 son como se han definido anteriormente;

R^2 representa un grupo protector para un grupo hidroxilo; A representa un grupo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno protegido con un grupo protector;

PG representa un grupo protector para un grupo amino; y R^5 representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes mencionados anteriormente c.

La reacción de producción del grupo hidroxilo de la etapa F-I puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-II.

La reacción de la etapa F-II (reacción de desprotección del grupo protector en el átomo de nitrógeno) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: paladio-carbono y gas hidrógeno

Disolvente: metanol o etanol

Temperatura de reacción: temperatura ambiente

Tiempo de reacción: 0,5 a 6 horas

Etapa F-III: La reacción a través de que un sustituyente se introduce en el átomo de nitrógeno

(1) La reacción de acilación se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

- 5 Reactivo: haluro de ácido o ácido carboxílico y el mismo agente de condensación que en (2) de la etapa A-I o isocianato y una base
 Disolvente: diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etc.
 Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente
 Tiempo de reacción: 2 a 48 horas

- 10 (2) La reacción de alquilación se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: haluro de alquilo, haluro de bencilo, o haluro de alilo y una base
 Disolvente: diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etc.
 Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente
 Tiempo de reacción: 2 a 48 horas

- 15 (3) La reacción de aminación reductora se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

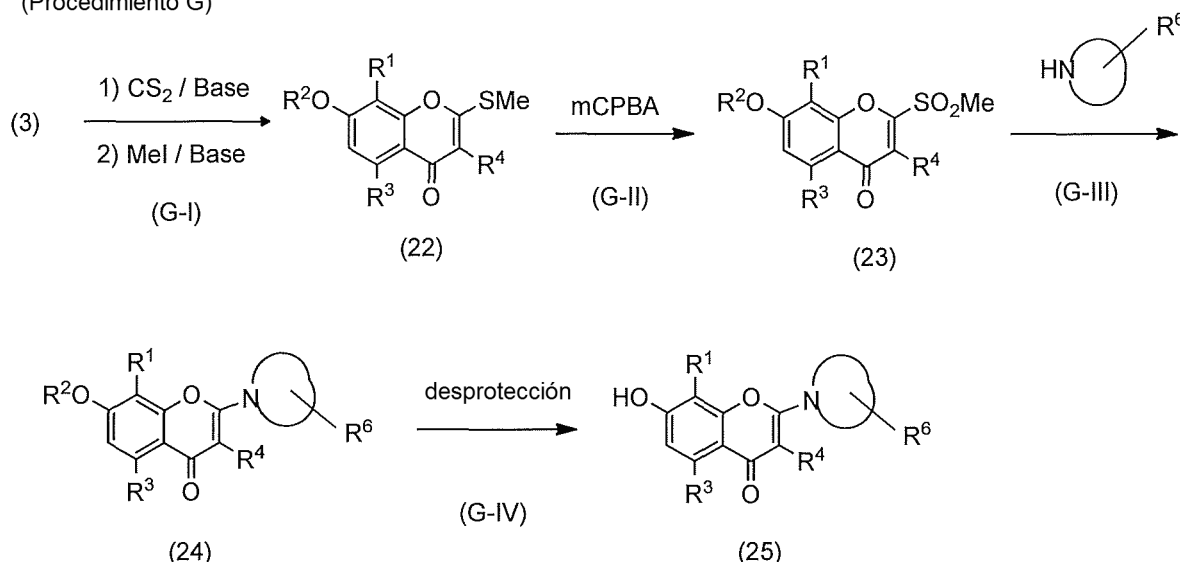
Reactivo: aldehído y un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico, o condiciones de hidrogenación
 Disolvente: diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, ácido acético, metanol, etanol, etc.
 Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a 60 °C
 Tiempo de reacción: 1 a 6 horas

- 20 La reacción de desprotección del grupo hidroxilo de la etapa F-IV puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-V.

El procedimiento G implica: la etapa G-I de (1) ciclar el compuesto 3 y (2) metilar su tiocarbonilo para producir el compuesto 22; la etapa G-II de oxidar el átomo de azufre del compuesto 22 para producir el compuesto 23; la etapa G-III de someter el compuesto 23 a una reacción de sustitución con un grupo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno para producir el compuesto 24; y la etapa G-IV de desprotección del grupo protector R² para el grupo hidroxilo del compuesto 24 para producir el compuesto 25.

[Fórmula química 9]

(Procedimiento G)



En el esquema de reacción del Procedimiento G,

- 30 R¹, R³, y R⁴ son como se han definido anteriormente;
 R² representa un grupo protector para un grupo hidroxilo;
 B representa un grupo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno sustituido por un sustituyente R⁶; y
 R⁶ representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes mencionado anteriormente c.

Etapa G-I: reacción de ciclación y reacción de metilación de tiocarbonilo

(1) La reacción de ciclación se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: disulfuro de carbono y t-butoxido potásico o hidruro sódico
 Disolvente: tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, etc.
 Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente
 Tiempo de reacción: 3 a 24 horas

(2) La reacción de metilación de tiocarbonilo se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: haluro de metilo, sulfato de dimetilo, o sulfonato de metilo, y una base
 Disolvente: acetona, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, etc.
 Temperatura de reacción: temperatura ambiente a 80 °C
 Tiempo de reacción: 1 a 6 horas

Etapas G-II:

(1) La reacción de oxidación de grupo metiltio se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: ácido m-cloroperbenzoico
 Disolvente: diclorometano, cloroformo, etc.
 Temperatura de reacción: enfriamiento con hielo a temperatura ambiente
 Tiempo de reacción: 3 a 24 horas

La reacción de la etapa G-III (introducción de amina) se realiza en las condiciones que se muestran a continuación.

Reactivo: amina lineal primaria o secundaria o amida cíclica y una base
 Disolvente: diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc.
 Temperatura de reacción: temperatura ambiente a 100 °C
 Tiempo de reacción: 1 a 6 horas

La reacción de desprotección del grupo hidroxilo de la etapa G-VI puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-V.

Los compuestos producidos por estos procedimientos pueden aislarse y purificarse por procedimientos conocidos públicamente, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, cristalización fraccionada, y recristalización.

Cuando el compuesto o un intermedio de producción del mismo contiene uno o más carbonos asimétricos, los enantiómeros existen. Cada uno de estos enantiómeros puede aislarse y purificarse por procedimientos convencionales tal como cristalización fraccionada (fraccionamiento de sales) en la que un enantiómero se recristaliza con una sal apropiada, y cromatografía en columna. Los ejemplos de la bibliografía de referencia para procedimientos para separar isómeros ópticos de racematos incluyen J. Jacques y col., "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc."

El compuesto de la presente invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una baja toxicidad y un efecto promotor de la osteogénesis excelente. El compuesto de la presente invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse, por lo tanto, para la prevención o tratamiento (particularmente, el tratamiento) de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, tal como osteoporosis, enfermedad de Paget del hueso, y osteoartritis, y fractura ósea y, por lo tanto, es útil.

En el caso de administrar el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero (particularmente, un ser humano), puede administrarse de forma sistémica o local por la vía oral o parenteral.

La forma de dosificación de una composición farmacéutica de la presente invención se selecciona apropiadamente dependiendo del procedimiento de administración, y puede producirse mediante procedimientos normalmente empleados para preparar diversos tipos de formulaciones.

Los ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica oral incluyen un comprimido, una píldora, un polvo, un granulado, una cápsula, un medicamento líquido, una suspensión, una emulsión, un jarabe y un elixir. Los medicamentos en estas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con procedimientos estándar utilizando cualquier agente seleccionado apropiadamente según sea necesario entre los aditivos normalmente empleados tales como un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un agente de hinchamiento, un auxiliar de hinchamiento, un agente de revestimiento, un plastificante, un estabilizador, un antiséptico, un antioxidante, un colorante, un auxiliar solubilizante, un agente de suspensión, un emulsionante, un edulcorante, un conservante, un tampón, un diluyente y un humectante.

Los ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica parenteral incluyen una inyección, una pomada, un gel, una crema, una cataplasma, un parche, un aerosol, una pulverización, gotas oculares, gotas nasales, un supositorio, y un inhalador. Los medicamentos en estas formas de dosificación pueden prepararse de

- acuerdo con procedimientos estándar utilizando cualquier agente seleccionado apropiadamente según sea necesario entre los aditivos normalmente empleados tales como un estabilizador, un antiséptico, un auxiliar solubilizante, un humectante, un conservante, un antioxidante, una fragancia, un agente de gelificación, un neutralizante, un auxiliar solubilizante, un tampón, un agente isotónico, un tensioactivo, un colorante, un tampón, un potenciador de la viscosidad, un humectante, una carga, un promotor de la absorción, un agente de suspensión y un aglutinante.
- La dosis, etc., del compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo varía en función de los síntomas, edad, peso corporal y la clase, dosis, etc. del fármaco que se va a administrar en combinación. Normalmente, el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se administra preferentemente en un intervalo de 0,001 mg a 1000 mg, en términos de la cantidad del compuesto representado por la fórmula general (I), por adulto (presumiblemente pesan aproximadamente 60 kg) por dosis.
- El área a la que se administra el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, es preferentemente sistémico o local.
- El número de dosis del compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es preferentemente una o varias veces al mes, una o varias veces a la semana, o una o varias veces al día.
- El procedimiento para administrar el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo es la administración oral o parenteral o preferentemente la administración continua por vía intravenosa durante una a 24 horas al día.
- Otros principios activos pueden usarse en combinación con la composición farmacéutica de la presente invención según sea necesario, siempre y cuando tales principios activos no perjudiquen la eficacia de la presente invención.
- (Ejemplo de Formulación 1) Polvo
- Se mezclan cinco gramos de un compuesto, 895 g de lactosa, y 100 g de almidón de maíz utilizando un mezclador para dar un polvo.
- (Ejemplo de Formulación 2) Gránulos
- Se mezclan cinco gramos de un compuesto, 865 g de lactosa, y 100 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, seguido de la adición de 300 g de una solución acuosa al 10 % de hidroxipropilcelulosa. La mezcla resultante se amasa y se granula usando un equipo de granulación por extrusión, y luego se seca para dar gránulos.
- (Ejemplo de Formulación 3) Comprimido
- Se mezclan cinco gramos de un compuesto, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina, y 1 g de estearato de magnesio usando un mezclador, seguido de la fabricación de comprimidos usando una máquina para hacer comprimidos para dar un comprimido.
- (Ejemplos de ensayo)
- (Ejemplo de ensayo 1) Ensayo de diferenciación de osteoblastos
- Se usaron células ST2, células estromales derivadas de médula ósea murina, (obtenidas en RIKEN).
- En esta prueba, se usaron medio α -MEM (obtenido en GIBCO BRL Cat. N.º 10370-021) que contenía el 10 % (v/v) de suero bovino fetal inactivado (FBS, obtenido en Hyclone Laboratories, Inc.) y el 1 % (v/v) de líquido de penicilina-estreptomicina (obtenido en GIBCO BRL Cat. N.º 15140-122) (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como 10 %-FBS- α MEM). En esta prueba, todo el cultivo se realizó en una incubadora de CO₂ (37 °C, 95 % de humedad, CO₂ al 5 %).
- Las células mencionadas anteriormente se separaron con 2 ml de una solución al 0,25 % de tripsina (obtenida en GIBCO BRL Cat. N.º 15050-065) y se dispersaron mediante la adición de 10 ml de 10 %-FBS- α MEM. Posteriormente, las células se recogieron por centrifugación (25 °C, 800 rpm, cinco minutos). Después, se preparó una suspensión celular que contenía 40000 de las células/ml de 10 %-FBS- α MEM. Después, la suspensión celular se dispensó en microplacas de 96 pocillos (el producto de Falcon), 100 μ l por pocillo, a una densidad de 4000 células/pocillo, seguido de cultivo durante 24 horas. A los pocillos, excepto para un pocillo que contenía un grupo de control descrito a continuación, cada compuesto se dispensó a concentraciones finales de 0,01, 0,03, 0,1, y 0,3 μ g/ml.
- En el pocillo de un grupo de control, se dispensó DMSO a una concentración final del 0,1 % (v/v). Después de cuatro

días de cultivo, la actividad de fosfatasa alcalina (ALP) se midió en cada grupo.

La medición de actividad de ALP se realizó como se indica a continuación: el medio en cada pocillo de las placas de cultivo se eliminó por completo. Después, cada pocillo se lavó dispensando 100 µl de tampón fosfato de Dulbecco (obtenido en GIBCO BRL Cat. N.º 14190-144) y después eliminándolo. Se preparó una solución de lisado celular que contenía MgCl₂ 10 mM y Triton X-100 al 2 % (v/v) (Sigma) y se dispensó a 50 µl/pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se preparó una solución de sustrato de ALP que contenía dietanolamina 50 mM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat. N.º 099-03112) y fosfato de p-nitrofenilo 20 mM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat. N.º 147-02343) y se dispensó a 50 µl/pocillo, y las placas se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, la absorbancia se midió usando un lector de microplacas (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Ajustando el valor de medición del grupo de control de cada placa al 100 %, se calculó el aumento (%) en la actividad de fosfatasa alcalina en el grupo de adición de compuesto de ensayo, que se evaluó como el grado de diferenciación de osteoblastos.

La tabla a continuación muestra compuestos que mostraron un aumento del 100 % o más en la actividad de fosfatasa alcalina (aumento de 2 veces o más en la actividad de fosfatasa alcalina con respecto al control) en este ensayo, y sus concentraciones (µM).

[Tabla 1]

Compuesto de Ejemplo	Concentración (µM)
Ejemplo 6	0,006
Ejemplo 7-3	0,015
Ejemplo 8	0,011
Ejemplo 9	0,042
Ejemplo 10	0,012
Ejemplo 11	0,005
Ejemplo 12	0,006
Ejemplo 13	0,009
Ejemplo 14	0,006
Ejemplo 15	0,005
Ejemplo 16	0,0007
Ejemplo 17	0,017
Ejemplo 18	0,054
Ejemplo 19	0,069
Ejemplo 20	0,004
Ejemplo 21	0,007
Ejemplo 22	0,014
Ejemplo 23-3	0,041
Ejemplo 24	0,030
Ejemplo 25-2	0,013
Ejemplo 26-4	0,066
Ejemplo 28	0,056
Ejemplo 29	0,087
Ejemplo 30-2	0,054
Ejemplo 31-4	0,031
Ejemplo 33-2	0,002
Ejemplo 34-5	0,057

(Ejemplo de ensayo 2) Efecto sobre la densidad ósea

Se adquirieron ratas hembra F344 de ocho a doce semanas de edad de Charles River Laboratories Japan, Inc. y se usaron en el siguiente experimento.

Este ensayo se realizó en N = 8. Las ratas se anestesiaron mediante la administración intraperitoneal de 40 mg/kg de Somnopentyl (adquirido en Kyoritsu Seiyaku Corporation), seguido de ooforectomía.

Desde el día después de la cirugía, un grupo de control recibió una solución al 0,5 % de metilcelulosa (adquirida en Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat. N.º 133-14255) en solitario, mientras que otro grupo recibió una suspensión del compuesto de ensayo en esta solución (solución al 0,5 % de metilcelulosa), para el ensayo.

La administración se realizó por vía oral una vez al día, seis días a la semana. Seis semanas después de la administración, las ratas fueron sacrificadas mediante la extracción de toda la sangre de la aorta abdominal inferior bajo anestesia con Somnopentyl, y se extirparon los fémures izquierdo y derecho.

Después de la eliminación de tejidos blandos, se midió la densidad ósea del fémur escindido de este modo (aparato: aparato DXA DCS-600R fabricado por Aloka Co., Ltd.). La densidad ósea se evaluó en todo el fémur, así como en tres secciones iguales de todo el fémur, concretamente, el extremo proximal, el eje y el extremo distal.

El compuesto del Ejemplo 11 aumentó significativamente la densidad ósea a una dosis de 25 mg/kg, en comparación con el grupo de control. Se usó la prueba de Dunnett en la certificación.

Ejemplos

En los Ejemplos, se usaron los siguientes símbolos.

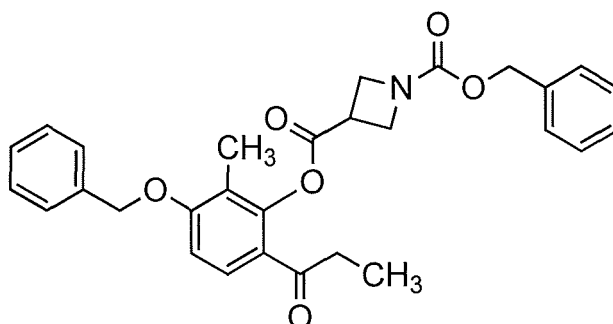
Ac: un grupo acetilo, Bn: un grupo bencilo, Et: un grupo etilo, y Me: un grupo metilo

(Ejemplo 1 - Referencia)

Ejemplo 1-1

3-[3-(Benciloxi)-2-metil-6-propanoilfenil] azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo

[Fórmula química 10]

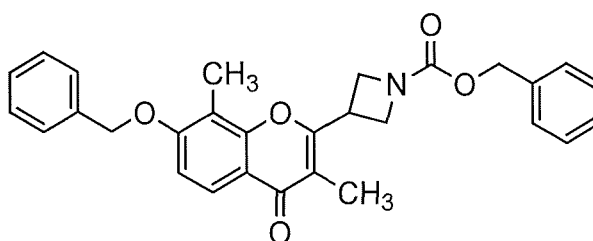


Una solución de 1-[4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-metilfenil]propan-1-ona (2,20 g, 8,14 mmol), ácido 1-[(benciloxi)carbonil]azetidín-3-carboxílico (2,67 g, 9,77 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (12,48 g, 65,1 mmol), y N,N-dimetil-4-aminopiridina (994 mg, 8,14 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 95/5 → 50/50) para obtener 2,77 g del compuesto del título (rendimiento: 70 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,44-7,29 (10H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,18-5,08 (4H, m), 4,50-4,46 (2H, m), 4,34 (2H, t, J = 8,9 Hz), 3,82-3,73 (1H, m), 2,86 (2H, c, J = 7,2Hz), 2,10 (3H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,2 Hz). EM; m/z: 488 (M+H)⁺

Ejemplo 1-2

3-[7-(benciloxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]azetidín-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 11]



A una solución de 3-[3-(benciloxi)-2-metil-6-propanoilfenil] azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (2,77 g, 5,68 mmol) obtenida en el Ejemplo 1-1 en dimetilformamida (16 ml), se le añadió en pequeñas porciones hidruro sódico al 60 % (568 mg, 14,2 mmol) en enfriamiento con hielo, y después la mezcla se llevó de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió con hielo. Después, se añadió gota a gota ácido acético (1,30 ml, 22,7 mmol) al mismo, posteriormente al mismo se le añadieron metanol (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (4 ml), y la mezcla se calentó con agitación a una temperatura de baño de 75 °C durante 3 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, y después se retiró por destilación metanol en la mezcla a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 80/20 → 50/50) para obtener 295 mg del compuesto del título (rendimiento: 11 %).

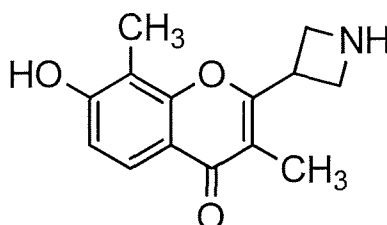
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47-7,31 (10H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,22 (2H, s), 5,16 (2H, s), 4,39 (4H, d, J = 7,3Hz), 4,15-4,06 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,00 (3H, s).

EM; m/z: 470 (M+H)⁺

Ejemplo 1-3

2-(Azetidin-3-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 12]



A una solución de 3-[7-(benciloxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]azetidin-1-carboxilato de bencilo (625 mg, 1,33 mmol) obtenida en el Ejemplo 1-2 en metanol (12 ml), se le añadió paladio-carbono al 10 % (contenido de agua: 50 %, 200 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) a la solución de reacción, y el paladio-carbono se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 297 mg del compuesto del título (rendimiento: 91 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,27-3,83 (2H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,42 (1H, t, J = 7,6Hz), 3,27-3,07 (1H, m), 2,28 (3H, s), 1,87 (1,5H, s), 1,84 (1,5H, s).

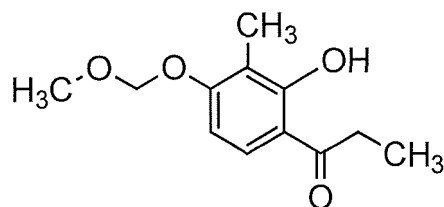
EM; m/z: 246 (M+H)⁺

(Ejemplo 2 - Referencia)

Ejemplo 2-1

1-[2-Hidroxi-4-(metoximetoxi)-3-metilfenil]propan-1-ona

[Fórmula química 14]



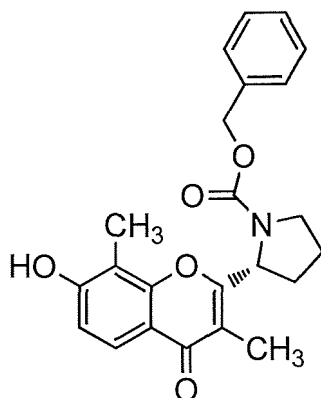
A una mezcla compuesta por 1-(2,4-dihidroxi-3-metilfenil)propan-1-ona (5,00 g, 27,8 mmol) y diclorometano (80 ml), se le añadió diisopropiletilamina (5,26 ml, 30,5 mmol) en enfriamiento con hielo, y después se añadió gota a gota una solución de cloro(metoxi)metano (2,30 ml, 30,5 mmol) en diclorometano (20 ml) a la mezcla durante 20 minutos. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se llevó de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la solución de reacción se le añadió diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 90/10 → 70/30) para obtener 5,73 g del compuesto del título (rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,60 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,64 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,26 (2H, s), 3,49 (3H, s), 2,98 (2H, c, J = 7,3Hz), 2,14 (3H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,3Hz).

Ejemplo 2-2

(2R)-2-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 15]

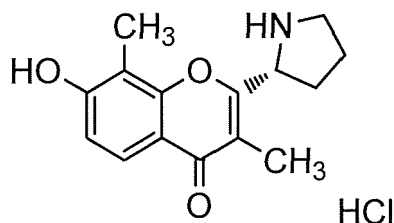


- 5 Se obtuvo 2-[3-(metoximetoxi)-2-metil-6-propanoilfenil] (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo (786 mg, rendimiento: 86 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-1 usando 1-[2-hidroxi-4-(metoximetoxi)-3-metilfenil]propan-1-ona (449 mg, 2,00 mmol) obtenida en el Ejemplo 2-1 y 1-[(benciloxi)carbonil]-D-prolina (598 mg, 2,40 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (122 mg, rendimiento: 84 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-2 usando el compuesto obtenido (170 mg, 0,37 mmol).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,29 (1H, s a), 7,93-7,70 (1H, m), 7,41-7,27 (2H, m), 7,09-6,94 (4H, m), 5,22-4,82 (3H, m), 3,85-3,69 (2H, m), 2,45-2,37 (1H, m), 2,24-1,98 (9H, m). EM; m/z: 394 (M+H)⁺

Ejemplo 2-3

Clorhidrato de 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 16]



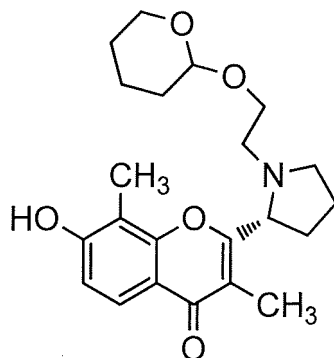
- 15 El compuesto del título (29 mg, rendimiento: 34 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-3 usando (2R)-2-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (106 mg, 0,27 mmol) obtenido en el Ejemplo 2-2.
- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,74 (1H, s), 10,24-10,15 (1H, m a), 9,38-9,30 (1H, m a), 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8, 7 Hz), 5,03-4,96 (1H, m), 3,42-3,32 (2H, m), 2,42-2,00 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,04 (3H, s). EM; m/z: 260 (M+H)⁺

(Ejemplo 4 - Referencia)**Ejemplo 4-1**

7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-[(2R)-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]pirrolidin-2-il]-4H-cromen-4-ona

25

[Fórmula química 20]



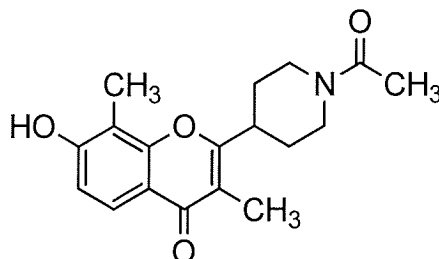
A una solución de clorhidrato de 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4H-cromen-4-ona (70 mg, 0,27 mmol) obtenido en el Ejemplo 2-3 y trietilamina (56 μ l, 0,40 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml), se le añadió gota a gota 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (163 μ l, 1,08 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron al mismo adicionalmente gota a gota trietilamina (38 μ l, 0,27 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (41 μ l, 0,27 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. La solución de reacción se concentró, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 $\rightarrow$ 90/10) para obtener 77 mg del compuesto del título (rendimiento: 74 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,57-4,50 (1H, m), 4,04-3,97 (1H, m), 3,87-3,76 (2H, m), 3,56-3,40 (2H, m), 3,38-3,31 (1H, m), 2,96-2,88 (1H, m), 2,75-2,60 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,23-2,07 (6H, m), 2,01-1,93 (1H, m), 1,79-1,59 (2H, m), 1,56-1,41 (4H, m).

EM; m/z: 388 (M+H) $^+$

(Ejemplo 6) 2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 24]



Se obtuvo 6-propanoilfenilo 1-acetilpiperidin-4-carboxilato de 3-(metoximetoxi)-2-metilo (633 mg, rendimiento: 100 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-1 usando 1-[2-hidroxi-4-(metoximetoxi)-3-metilfenil]propan-1-ona (336 mg, 1,50 mmol) obtenida en el Ejemplo 2-1 y ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (308 mg, 1,80 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (43 mg, rendimiento: 30 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-2 usando el compuesto obtenido (189 mg, 0,45 mmol).

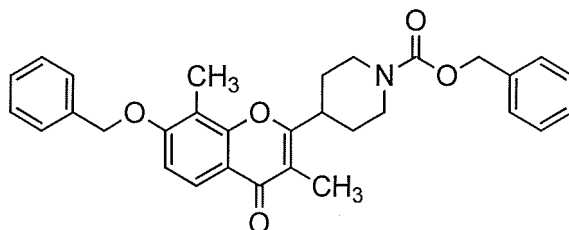
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 10,50 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,56-4,52 (1H, m), 3,97-3,93 (1H, m), 3,28-3,15 (2H, m), 2,70-2,62 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,90-1,75 (3H, m), 1,68-1,59 (1H, m). EM; m/z: 316 (M+H) $^+$

(Ejemplo 7) 4-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de etilo

Ejemplo 7-1

4-[7-(benciloxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 25]



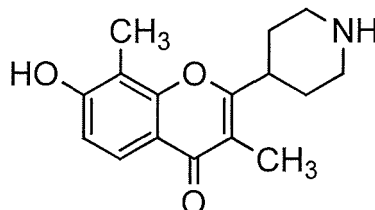
Se obtuvo 4-[3-(benciloxi)-2-metil-6-propanoilfenil] piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo (6,36 g, rendimiento: 70 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-1 usando ácido 1-[4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-metilfenil]propan-1-ona (4,76 g, 17,61 mmol) y 1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico (5,56 g, 21,13 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (5,92 g, rendimiento: 97 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-2 usando el compuesto obtenido (6,36 g, 12,34 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,02 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,46-7,31 (10H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,21 (2H, s), 5,18 (2H, s), 4,47-4,30 (2H, m), 3,09-2,99 (1H, m), 2,98-2,87 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,00-1,81 (4H, m). EM; m/z: 498 (M+H)⁺

Ejemplo 7-2

7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 26]



El compuesto del título (3,08 g, rendimiento: 88 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-3 usando 4-[7-(benciloxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,92 g, 11,9 mmol) obtenido en el Ejemplo 7-1.

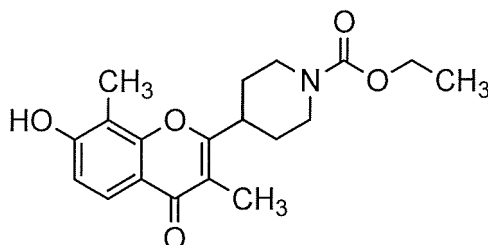
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,07-2,95 (3H, m), 2,65-2,57 (2H, m), 2,23 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,82-1,66 (4H, m).

EM; m/z: 274 (M+H)⁺

Ejemplo 7-3

4-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de etilo

[Fórmula química 27]

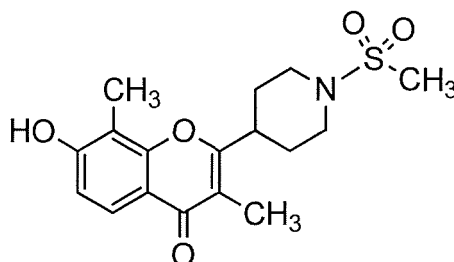


A una solución de 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y piridina (22 µl, 0,28 mmol) en dimetilformamida (2 ml), se le añadió gota a gota clorocarbonato de etilo (24 µl, 0,25 mmol) en enfriamiento con hielo, y después la mezcla se llevó de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La solución de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 60 mg del compuesto del título (rendimiento: 69 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,51 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,16-4,09 (2H, m), 4,07 (2H, c, J = 7,0Hz), 3,22-3,13 (1H, m), 3,01-2,86 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,85-1,66 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,0Hz). EM; m/z: 346 (M+H)⁺

(Ejemplo 8) 7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona

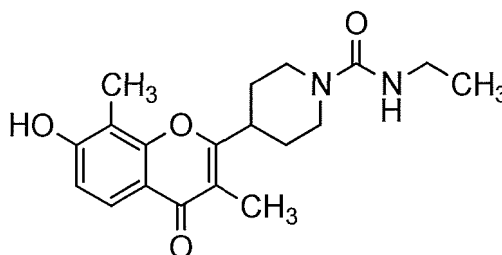
[Fórmula química 28]



El compuesto del título (31 mg, rendimiento: 35 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y cloruro de metanosulfonylo (19 μ l, 0,25 mmol). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,52 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,73-3,68 (2H, m), 3,15-3,06 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,88 (2H, dd, J = 11,2, 3,9 Hz), 2,22 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,95-1,84 (4H, m). EM; m/z: 352 (M+H) $^+$

(Ejemplo 9) N-Etil-4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxamida

[Fórmula química 29]



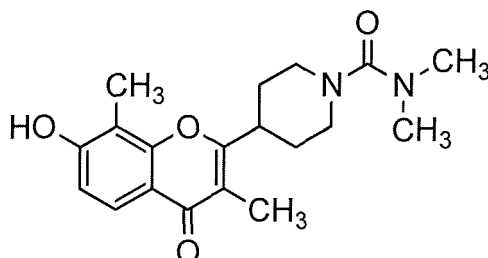
A una solución de 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 en dimetilformamida (2 ml), se le añadió gota a gota isocianatoetano (19 μ l, 0,25 mmol) en enfriamiento con hielo, y después la mezcla se llevó de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La solución de reacción se concentró, y después el residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 52 mg del compuesto del título (rendimiento: 59 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,51 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,52 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,09 (2H, m), 3,17-3,03 (3H, m), 2,83-2,75 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,79-1,65 (4H, m), 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz).

EM; m/z: 345 (M+H) $^+$

(Ejemplo 10) 4-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida

[Fórmula química 30]

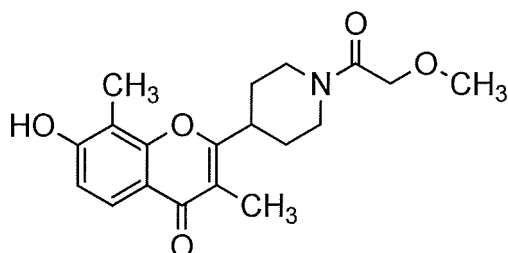


El compuesto del título (34 mg, rendimiento: 40 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y cloruro del ácido dimetil-carbámico (23 μ l, 0,25 mmol). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,52 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,67 (2H, d, J = 13,3 Hz), 3,19-3,08 (1H, m), 2,90-2,81 (2H, m), 2,76 (6H, s), 2,20 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,88-1,77 (4H, m).

EM; m/z: 345 (M+H) $^+$

(Ejemplo 11) 7-Hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 31]



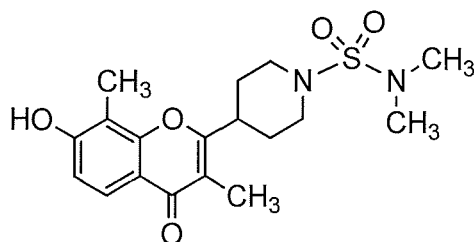
El compuesto del título (40 mg, rendimiento: 47 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y cloruro de metoxi-acetilo (23 μ l, 0,25 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,53 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,50 (1H, d, J = 12,8Hz), 4,20 (1H, d, J = 13,8Hz), 4,07 (1H, d, J = 13,8Hz), 3,90 (1H, d, J = 13,8Hz), 3,31 (3H, s), 3,31-3,10 (2H, m), 2,76-2,68 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,86-1,79 (3H, m), 1,71-1,63 (1H, m).

EM; m/z: 346 (M+H) $^+$

(Ejemplo 12) 4-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-sulfonamida

[Fórmula química 32]

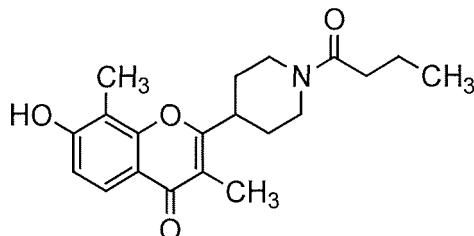


El compuesto del título (91 mg, rendimiento: 65 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (100 mg, 0,366 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y cloruro de dimetilsulfamilo (55 μ l, 0,512 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,50 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,7, 2,8Hz), 3,70 (2H, d, J = 12,4Hz), 3,19-3,11 (1H, m), 3,07-2,99 (2H, m), 2,80 (6H, s), 2,22 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,90-1,83 (4H, m). EM; m/z: 381 (M+H) $^+$

(Ejemplo 13) 2-(1-Butanoilpiperidin-4-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 33]



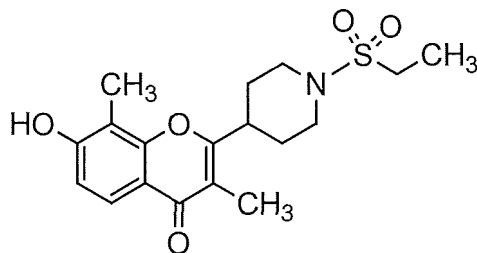
El compuesto del título (50 mg, rendimiento: 23 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y cloruro del ácido n-butírico (28 μ l, 0,28 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,53 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,59-4,55 (1H, m), 4,04-3,99 (1H, m), 3,27-3,13 (2H, m), 2,69-2,62 (1H, m), 2,41-2,27 (2H, m), 2,18 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,88-1,72 (3H, m), 1,68-1,62 (1H, m), 1,59-1,50 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4Hz).

EM; m/z: 344 (M+H) $^+$

(Ejemplo 14) 2-[1-(Etilsulfonil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 34]

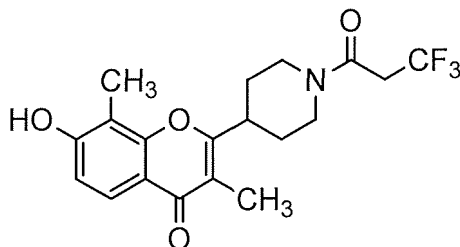


El compuesto del título (28 mg, rendimiento: 30 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y cloruro de etanosulfonilo (26 μ l, 0,28 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,55 (1H, s a), 7,70 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,6Hz), 3,77-3,72 (2H, m), 3,17-3,08 (3H, m), 3,03-2,96 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,93-1,81 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,4Hz). EM; m/z: 366 (M+H) $^+$

(Ejemplo 15) 7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 35]



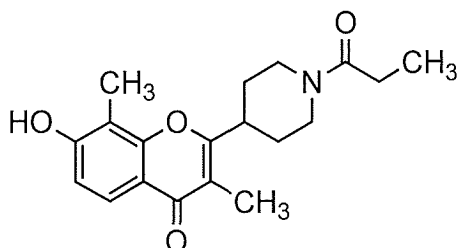
Una solución de 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2, ácido 3, 3, 3-trifluoropropiónico (33 μ l, 0,30 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (192 mg, 1,00 mmol), y diisopropiletilamina (86 μ l, 0,50 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió agua al residuo obtenido, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 $\rightarrow$ 95/5) para obtener 13 mg del compuesto del título (rendimiento: 13 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,53 (1H, s a), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,57-4,52 (1H, m), 4,02-3,94 (1H, m), 3,84-3,60 (2H, m), 3,31-3,14 (2H, m), 2,78-2,69 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,88-1,81 (3H, m), 1,73-1,60 (1H, m).

EM; m/z: 384 (M+H) $^+$

(Ejemplo 16) 7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 36]



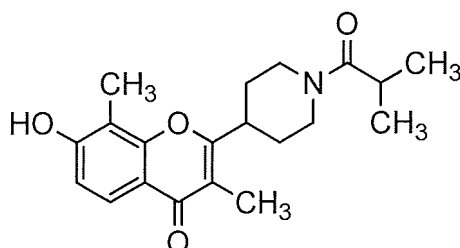
El compuesto del título (47 mg, rendimiento: 57 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y anhídrido del ácido propiónico (35 μ l, 0,28 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,52 (1H, s a), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,60-4,54 (1H, m), 4,03-3,96 (1H, m), 3,27-3,11 (2H, m), 2,71-2,62 (1H, m), 2,42-2,33 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,90-1,59 (4H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz).

EM; m/z: 330 (M+H) $^+$

(Ejemplo 17) 7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 37]



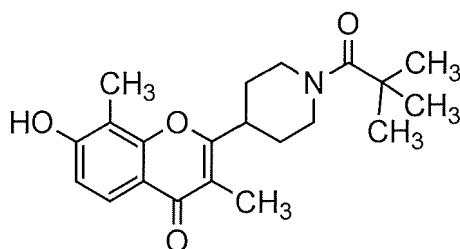
El compuesto del título (49 mg, rendimiento: 57 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y cloruro del ácido 2-metil-propiónico (46 μ l, 0,28 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,51 (1H, s a), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,61-4,54 (1H, m), 4,13-4,07 (1H, m), 3,30-3,15 (2H, m), 2,99-2,90 (1H, m), 2,71-2,62 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,93-1,58 (4H, m), 1,06-0,99 (6H, m).

EM; m/z: 344 (M+H) $^+$

(Ejemplo 18) 2-[1-(2,2-Dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 38]



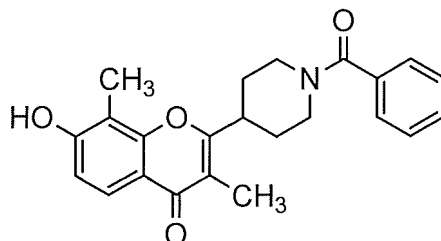
El compuesto del título (21 mg, rendimiento: 23 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y cloruro de pivaloilo (33 μ l, 0,28 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,50 (1H, s a), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,47-4,41 (2H, m), 3,32-3,23 (1H, m), 2,99-2,90 (2H, m), 2,17 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,89-1,82 (2H, m), 1,77-1,66 (2H, m), 1,23 (9H, s).

EM; m/z: 358 (M+H) $^+$

(Ejemplo 19) 7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 39]



El compuesto del título (50 mg, rendimiento: 52 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y cloruro de benzoilo (32 μ l, 0,28 mmol).

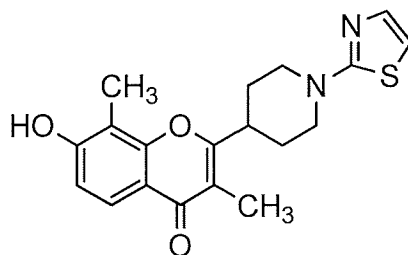
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,50 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49-7,41 (5H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,72-4,60 (1H, m), 3,76-3,63 (1H, m), 3,32-3,24 (2H, m), 3,00-2,90 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,95-1,75 (4H, m).

EM; m/z: 378 (M+H) $^+$

(Ejemplo 20)

7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 40]



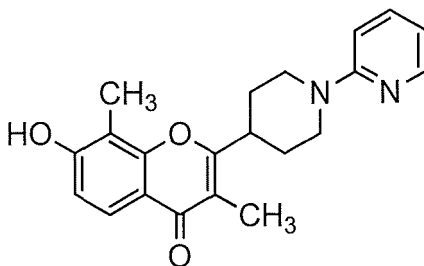
Una solución de 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2, 2-bromotiazol (45 μ l, 0,28 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (56 μ l, 0,38 mmol) en N-metilpirrolidona (0,2 ml) se calentó con agitación a 140 °C durante 12 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 $\rightarrow$ 95/5) para obtener 24 mg del compuesto del título (rendimiento: 27 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,49 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 3,7Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,85 (1H, d, J = 3,7Hz), 4,06-4,01 (2H, m), 3,29-3,12 (3H, m), 2,17 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,98-1,90 (4H, m).

EM; m/z: 357 (M+H) $^+$

(Ejemplo 21) 7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 41]

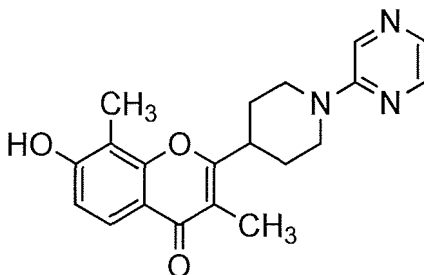


El compuesto del título (53 mg, rendimiento: 61 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 20 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y 2-bromopiridina (43 μ l, 0,28 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,47 (1H, s), 8,14-8,12 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,56-7,52 (1H, m), 6,93-6,87 (2H, m), 6,65-6,61 (1H, m), 4,50-4,43 (2H, m), 3,28-3,16 (1H, m), 2,97-2,88 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,91-1,80 (4H, m). EM; m/z: 351 (M+H) $^+$

(Ejemplo 22) 7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(pirazin-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 42]



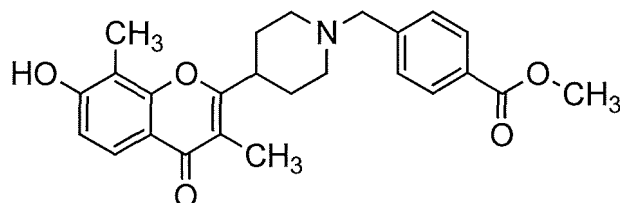
El compuesto del título (29 mg, rendimiento: 33 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 20 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y 2-cloro-pirazina (32 mg, 0,28 mmol).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,47 (1H, s a), 8,40 (1H, s), 8,11-8,09 (1H, m), 7,84-7,83 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,54-4,49 (2H, m), 3,34-3,26 (1H, m), 3,06-2,98 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,95-1,81 (4H, m). EM; m/z: 352 (M+H) $^+$

(Ejemplo 23) 4-[[4-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]-N-metilbenzamida**Ejemplo 23-1**

4-[[4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]benzoato de metilo

[Fórmula química 43]



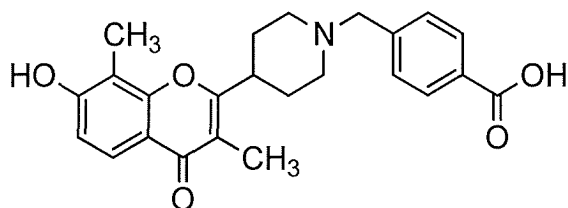
El compuesto del título (145 mg, rendimiento: 38 %) se obtuvo en forma de un aceite a través de la misma reacción que en el Ejemplo 4-1 usando 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (250 mg, 0,91 mmol) obtenida en el Ejemplo 7-2 y 4-(bromometil)benzoato de metilo (251 mg, 1,10 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,02 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,3Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,92 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,09-3,03 (2H, m), 2,93-2,85 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,20-2,05 (7H, m), 1,95-1,78 (2H, m).
EM; m/z: 422 (M+H)⁺

Ejemplo 23-2

Ácido 4-[[4-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]benzoico

[Fórmula química 44]



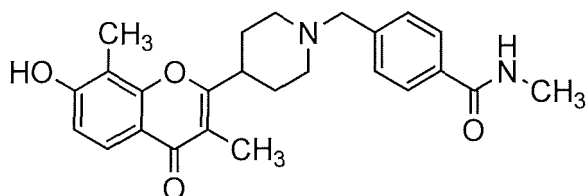
Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4 ml) a una solución de 4-[[4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]benzoato de metilo (140 mg, 0,33 mmol) obtenido en el Ejemplo 23-1 en metanol (4 ml), y la mezcla se calentó con agitación a una temperatura de baño de 50 °C durante 4 horas. Se eliminó por destilación metanol en la solución de reacción a presión reducida. Después, al residuo se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (4 ml) y agua (10 ml), y se recogió materia insoluble por filtración para obtener 125 mg del compuesto del título (rendimiento: 89 %).

EM; m/z: 408 (M + H)⁺

Ejemplo 23-3

4-[[4-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]-N-metilbenzamida

[Fórmula química 45]

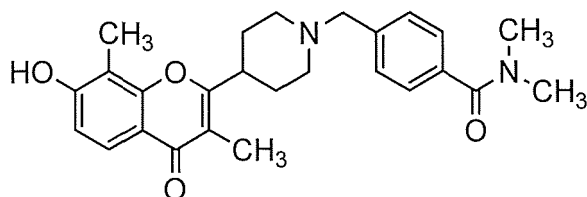


El compuesto del título (42 mg, rendimiento: 64 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 15 usando ácido 4-[[4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]benzoico (62 mg, 0,15 mmol) obtenido en el Ejemplo 23-2, clorhidrato de metilamina (54 mg, 0,76 mmol), y diisopropiletilamina (157 µl, 0,91 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,49 (1H, s), 8,41-8,37 (1H, m), 7,80 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,8Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,56 (2H, s), 2,97-2,89 (3H, m), 2,78 (3H, d, J = 4,1Hz), 2,23 (3H, s), 2,14-2,06 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,94-1,85 (2H, m), 1,80-1,76 (2H, m).
EM; m/z: 421 (M+H)⁺

(Ejemplo 24) 4-[[4-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]-N,N-dimetilbenzamida

[Fórmula química 46]



El compuesto del título (33 mg, rendimiento: 55 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 15 usando ácido 4-[[4-(7- hidrox-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]benzoico (62 mg, 0,15 mmol) obtenido en el Ejemplo 23-2, clorhidrato de dimetilamina (65 mg, 0,76 mmol), y diisopropiletilamina (157 µl, 0,91 mmol).

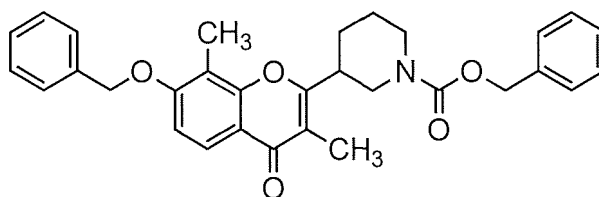
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,49 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,41-7,35 (4H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,55 (2H, s), 3,01-2,88 (9H, m), 2,23 (3H, s), 2,14-2,08 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,94-1,86 (2H, m), 1,81-1,76 (2H, m).

EM; m/z: 435 (M+H)⁺

(Ejemplo 25) 2-(1-Acetilpiperidin-3-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona**Ejemplo 25-1**

3-[7-(benciloxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 47]



Se obtuvo 3-[3-(benciloxi)-2-metil-6-propanoilfenil] piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (5,42 g, rendimiento: 91 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-1 usando 1-[4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-metilfenil]propan-1-ona (3,20 g, 11,84 mmol) y ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-3-carboxílico (4,05 g, 21,13 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (2,75 g, rendimiento: 53 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-2 usando el compuesto obtenido (5,42 g, 10,5 mmol).

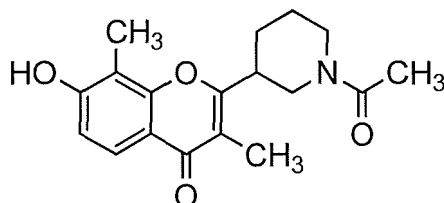
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47-7,31 (10H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,22-5,12 (4H, m), 4,48-4,22 (2H, m), 3,19-2,82 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,13-1,56 (7H, m).

EM; m/z: 498 (M+H)⁺

Ejemplo 25-2

2-(1-Acetilpiperidin-3-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 48]



Se obtuvo 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(piperidin-3-il)-4H-cromen-4-ona (1,24 g, rendimiento: 82 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-3 usando 3-[7-(benciloxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,75 g, 5,53 mmol) obtenido en el Ejemplo 25-1. Posteriormente, el compuesto del título (50 mg, rendimiento: 61 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando el compuesto obtenido (68 mg, 0,25 mmol) y anhídrido acético (26 µl, 0,28 mmol).

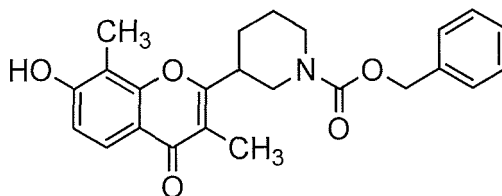
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,51-10,51 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,55-4,41 (1H, m), 4,01-3,85 (1H, m), 3,40-2,56 (6H, m), 2,24-2,22 (3H, m), 2,06-1,72 (6H, m), 1,65-1,41 (1H, m).

EM; m/z: 316 (M+H)⁺

(Ejemplo 26) 7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]piperidin-3-il}-4H-cromen-4-ona**Ejemplo 26-1**

3-[7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 49]

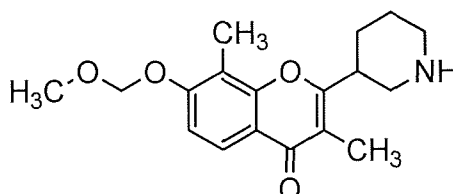


Se obtuvo 3-[3-(metoximetoxi)-2-metil-6-propanoilfenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de bencilo (55,4 g, rendimiento: 100 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-1 usando 1-[2-hidroxi-4-(metoximetoxi)-3-metilfenil]propan-1-ona (26,4 g, 118,98 mmol) obtenida en el Ejemplo 2-1 y ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-3-carboxílico (37,3 g, 141,58 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (19,7 g, rendimiento: 43 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-2 usando el compuesto obtenido (52,8 g, 112,44 mmol).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, s a), 7,37-7,35 (5H, m a), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,19 (1H, d, J = 12,4Hz), 5,14 (1H, d, J = 12,4Hz), 4,47-4,21 (2H, m), 3,20-2,98 (2H, m), 2,95-2,81 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,13-2,01 (4H, m), 1,99-1,81 (2H, m), 1,71-1,57 (1H, m).

Ejemplo 26-2

7-(Metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-piperidin-3-il-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 50]

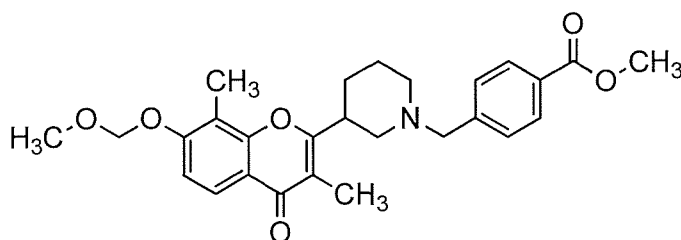


El compuesto del título (22,7 g, rendimiento: 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 2-1 usando 3-[7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (28,5 g, 70,00 mmol) obtenida en el Ejemplo 26-1 y cloro(metoxi)metano (6,32 ml, 84,0 mmol) y posteriormente la misma reacción que en 1-3. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,30 (2H, s), 3,51 (3H, s), 3,24-3,19 (1H, m), 3,17-3,12 (1H, m), 3,09-2,96 (2H, m), 2,71 (1H, td, J = 12,4, 2,8Hz), 2,35 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,05-1,98 (1H, m), 1,96-1,80 (2H, m), 1,71-1,55 (2H, m).

Ejemplo 26-3

4-({3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)benzoato de metilo

[Fórmula química 51]

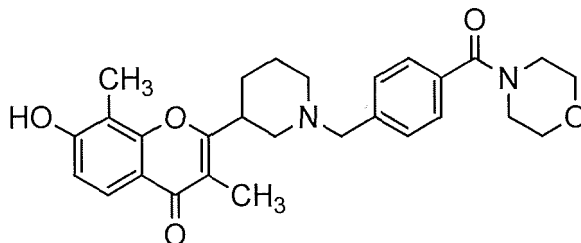


El compuesto del título (450 mg, rendimiento: 82 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 4-1 usando 7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-(piperidin-3-il)-4H-cromen-4-ona (376 mg, 1,18 mmol) obtenida en el Ejemplo 26-2 y 3-(bromometil)benzoato de metilo (378 mg, 1,65 mmol). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,00 (3H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,29 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,50 (3H, s), 3,25-3,17 (1H, m), 3,02-2,92 (2H, m), 2,35 (1H, t, J = 11,0Hz), 2,33 (3H, s), 2,10-2,03 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,98-1,91 (1H, m), 1,85-1,66 (3H, m).

Ejemplo 26-4

7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]piperidin-3-il}-4H-cromen-4-ona

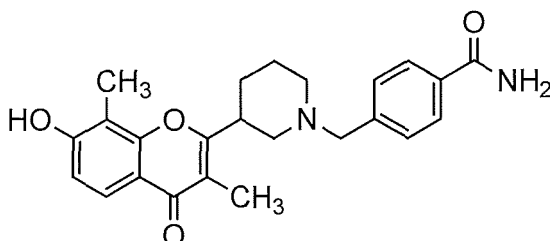
[Fórmula química 52]



- 5 Se obtuvo ácido 4-({3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)benzoico (412 mg, rendimiento: 94 %) a través de la misma reacción de hidrólisis del éster que en el Ejemplo 23-2 usando 4-({3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)benzoato de metilo (450 mg, 0,97 mmol) obtenido en el Ejemplo 26-3. Posteriormente, se obtuvo 7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]piperidin-3-il}-4H-cromen-4-ona (89 mg, rendimiento: 78 %) a través de la misma reacción que en el
- 10 Ejemplo 15 usando el compuesto de ácido carboxílico obtenido (99 mg, 0,22 mmol) y morfolina (38 mg, 0,44 mmol). Además, el compuesto del título (68 mg, rendimiento: 83 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 37-5 usando el compuesto de amida obtenido (89 mg, 0,17 mmol). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,50 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,6Hz), 3,68-3,50 (8H, m), 3,35-3,30 (2H, m), 3,18-3,11 (1H, m), 3,00-2,95 (1H, m), 2,90-2,84 (1H, m), 2,31 (1H, t, J = 10,9Hz), 2,20 (3H, s), 2,04-1,97 (1H, m), 1,94-1,86 (1H, m), 1,92 (3H, s), 1,78-1,60 (3H, m). EM; m/z: 477 (M+H)⁺
- 15

(Ejemplo 27) 4-({3-[7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)benzamida

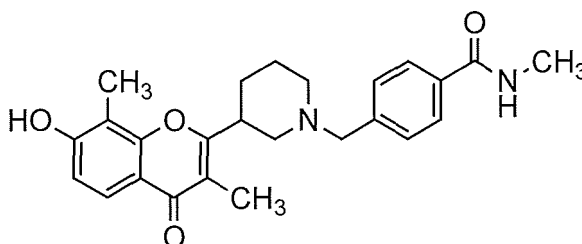
[Fórmula química 53]



- 20 Se obtuvo 4-({3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)benzamida (66 mg, rendimiento: 60 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 15 usando ácido 4-({3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)benzoico (110 mg, 0,25 mmol) obtenido a través de la reacción de hidrólisis de éster en el Ejemplo 26-3, cloruro de amonio (67 mg, 1,25 mmol), y diisopropiletilamina (259 µl, 1,50 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (18 mg, rendimiento: 30 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 37-5 usando el compuesto obtenido (66 mg, 0,15 mmol). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,16 (1H, s), 7,92 (1H, s a), 7,83 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,30 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,6Hz), 3,62 (1H, d, J = 13,7Hz), 3,58 (1H, d, J = 13,7Hz), 3,18-3,11 (1H, m), 2,99-2,95 (1H, m), 2,88-2,83 (1H, m), 2,54-2,45 (1H, m), 2,31 (1H, t, J = 10,9Hz), 2,21 (3H, s), 2,04-1,98 (1H, m), 1,94-1,87 (1H, m), 1,92 (3H, s), 1,68-1,62 (2H, m). EM; m/z: 407 (M+H)⁺
- 25

(Ejemplo 28) 4-({3-[7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)-N-metilbenzamida

[Fórmula química 54]



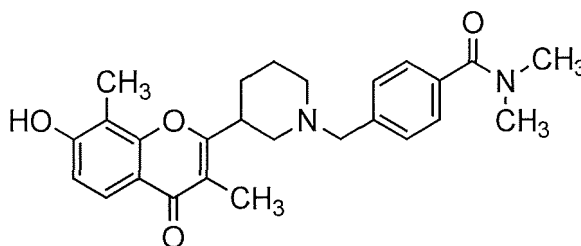
30

Se obtuvo 4-({3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)-N-metilbenzamida (81 mg, rendimiento: 70 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 15 usando ácido 4-({3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)benzoico (110 mg, 0,25 mmol) obtenido a través de una reacción de hidrólisis en el Ejemplo 26-4, clorhidrato de metilamina (84 mg, 1,25 mmol), y diisopropiletilamina (259 µl, 1,50 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (36 mg, rendimiento: 50 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 37-5 usando el compuesto obtenido (81 mg, 0,17 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,52 (1H, s a), 8,39 (1H, s a), 7,78 (2H, d, J = 6,9Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,40 (2H, d, J = 6,9Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,6Hz), 3,35-3,30 (2H, m), 3,18-3,10 (1H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,89-2,83 (1H, m), 2,77 (3H, d, J = 3,4Hz), 2,34-2,26 (1H, m), 2,21 (3H, s a), 2,04-1,88 (6H, m), 1,68-1,60 (2H, m). EM; m/z: 421 (M+H)⁺

(Ejemplo 29) 4-[[3-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]-N,N-dimetilbenzamida

[Fórmula química 55]



Se obtuvo 4-[[3-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]benzoato de metilo (281 mg, rendimiento: 98 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 37-5 usando 4-({3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}metil)benzoato de metilo (317 mg, 0,68 mmol) obtenido en el Ejemplo 26-3.

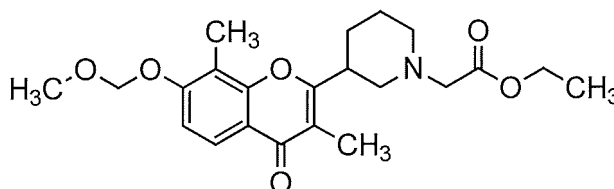
Posteriormente, Se obtuvo ácido 4-[[3-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]benzoico (204 mg, rendimiento: 88 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 23-2 usando el compuesto de éster obtenido (240 mg, 0,57 mmol). Además, el compuesto del título (18 mg, rendimiento: 24 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 15 usando el compuesto de ácido carboxílico obtenido (69 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de dimetilamina (69 mg, 0,85 mmol), y diisopropiletilamina (178 µl, 1,02 mmol). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,52 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,8Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,8Hz), 3,18-3,10 (1H, m), 3,01-2,84 (8H, m), 2,31 (1H, t, J = 11,0Hz), 2,20 (3H, s), 2,05-1,97 (1H, m), 1,93-1,87 (1H, m), 1,92 (3H, s), 1,79-1,61 (3H, m). EM; m/z: 435 (M+H)⁺

(Ejemplo 30) 2-[3-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]acetamida

Ejemplo 30-1

{3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}acetato de etilo

[Fórmula química 56]

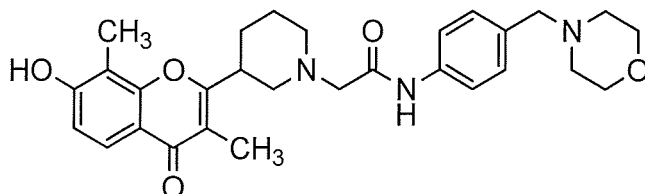


El compuesto del título (445 mg, rendimiento: 87 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 4-1 usando 7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-(piperidin-3-il)-4H-cromen-4-ona (401 mg, 1,26 mmol) obtenida en el Ejemplo 26-2 y bromoacetato de etilo (316 mg, 1,89 mmol). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,29 (2H, s), 4,20 (2H, c, J = 7,2Hz), 3,50 (3H, s), 3,32-3,24 (3H, m), 3,09-3,00 (2H, m), 2,57 (1H, t, J = 11,0Hz), 2,34 (3H, s), 2,33-2,25 (1H, m), 2,09 (3H, s), 1,99-1,92 (1H, m), 1,87-1,68 (3H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,1Hz).

Ejemplo 30-2

2-[3-(7-Hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]acetamida

[Fórmula química 57]



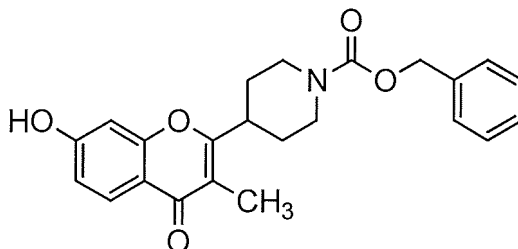
El compuesto del título (48 mg, rendimiento total: 9 %) se obtuvo a través del uso de la misma reacción que en el Ejemplo 26-4 usando {3-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-il}acetato de etilo (440 mg, 1,09 mmol) obtenido en el Ejemplo 30-1 y 4-(morfolin-4-ilmetil)anilina (124 mg, 1,26 mmol). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,54 (1H, s), 9,71 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,60-7,57 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,6Hz), 3,55 (4H, t, J = 4,6Hz), 3,39 (2H, s), 3,34-3,26 (2H, m), 3,22 (1H, d, J = 15,5Hz), 3,17 (1H, d, J = 15,5Hz), 3,05-3,01 (1H, m), 2,95-2,90 (1H, m), 2,32 (4H, s), 2,27-2,19 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,94-1,89 (1H, m), 1,80-1,74 (2H, m), 1,71-1,62 (1H, m).

EM; m/z: 506 (M+H)⁺

(Ejemplo 31) 8-Alil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona Ejemplo 31-1

4-(7-hidroxi-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 58]



Se obtuvo 4-[5-(metoximetoxi)-2-propanoilfenil] piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo (18,67 g, rendimiento: 100 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-1 usando 1-[2-hidroxi-4-(metoximetoxi)fenil]propan-1-ona (8,62 g, 41,0 mmol) y ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico (12,95 g, 49,2 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (7,06 g, rendimiento: 44 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-2 usando el compuesto obtenido (18,67 g, 41,0 mmol).

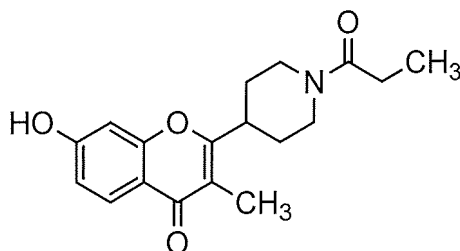
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,17-8,15 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,40-7,30 (5H, m), 6,85 (1H, d, J = 2,3Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 5,20 (2H, s), 4,41-4,36 (2H, m), 3,07-2,98 (1H, m), 2,95-2,89 (2H, m), 2,08 (3H, s), 1,93-1,84 (2H, m), 1,81-1,76 (2H, m).

EM; m/z: 394 (M+H)⁺

Ejemplo 31-2

7-Hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 59]



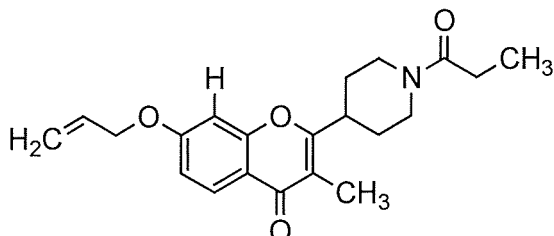
El compuesto del título (2,55 g, rendimiento: 63 %) se obtuvo realizando secuencialmente las mismas reacciones que en el Ejemplo 1-3 y el Ejemplo 7-3 usando 4-(7-hidroxi-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,07 g, 12,9 mmol) obtenido en el Ejemplo 31-1 y anhídrido del ácido propiónico (1,74 ml, 13,5 mmol). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,65 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,3Hz), 4,56-4,53 (1H, m), 4,00-3,95 (1H, m), 3,24-3,10 (2H, m), 2,69-2,62 (1H, m), 2,40-2,34 (2H, m), 1,98 (3H, s), 1,83-1,70 (3H, m), 1,68-1,58 (1H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz).

EM; m/z: 316 (M+H)⁺

Ejemplo 31-3

7-(Aliloxi)-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 60]



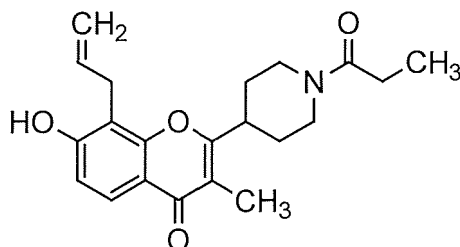
Una solución de 7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (1,00 g, 3,17 mmol) obtenida en el Ejemplo 31-2, bromuro de alilo (560 µl, 6,34 mmol) y carbonato potásico (613 mg, 4,44 mmol) en acetona (20 ml) se calentó con agitación a una temperatura de baño de 55 °C durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 947 mg del compuesto del título (rendimiento: 84 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,09 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,95 (1H, dd, J = 9,2, 2,3Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,3Hz), 6,12-6,01 (1H, m), 5,46 (1H, d, J = 17,4Hz), 5,35 (1H, d, J = 10,5Hz), 4,89-4,82 (1H, m), 4,62 (2H, d, J = 5,0Hz), 4,06-4,00 (1H, m), 3,21-3,05 (2H, m), 2,70-2,62 (1H, m), 2,42 (2H, c, J = 7,5Hz), 2,09 (3H, s), 1,99-1,81 (4H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,5Hz).

EM; m/z: 356 (M+H)⁺

Ejemplo 31-4

8-Alil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 61]



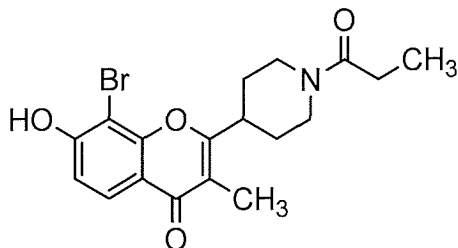
Una solución de 7-(aliloxi)-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (920 mg, 2,59 mmol) obtenida en el Ejemplo 31-3 en dimetilanilina (4 ml) se calentó con agitación a 200 °C durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (100 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 → 95/5) para obtener 798 mg del compuesto del título (rendimiento: 87 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,37 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,02-5,91 (1H, m), 5,05-5,04 (1H, m), 5,02-5,00 (1H, m), 4,89-4,84 (1H, m), 4,08-4,02 (1H, m), 3,61 (2H, d, J = 5,5Hz), 3,22-3,08 (2H, m), 2,72-2,63 (1H, m), 2,48-2,41 (2H, m), 2,11 (3H, s), 1,93-1,87 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,3Hz).

EM; m/z: 356 (M+H)⁺

(Ejemplo 32) 8-Bromo-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 62]



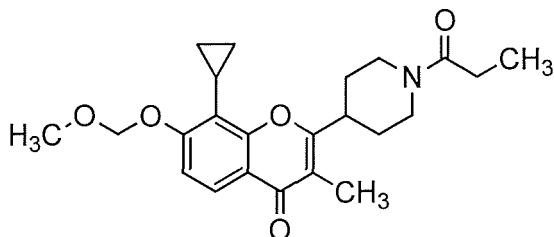
Se añadió N-bromosuccinimida (171 mg, 0,96 mmol) a una solución de 7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (304 mg, 0,96 mmol) obtenida en el Ejemplo 31-3 en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 98/2 → 67/33) para obtener 204 mg del compuesto del título (rendimiento: 54 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 7,87 (1H, dd, J = 8,7, 1,6Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,48 (1H, s), 4,74-4,67 (1H, m a), 4,16-4,09 (1H, m a), 3,35-3,22 (2H, m), 2,82-2,74 (1H, m), 2,53-2,41 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,03-1,89 (4H, m), 1,15 (3H, t, J = 7,6Hz). EM; m/z: 394 (M+H)⁺

(Ejemplo 33) 8-Ciclopropil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

Ejemplo 33-1

8-Ciclopropil-7-(metoximetoxi)-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 63]



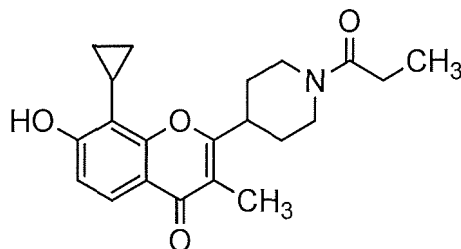
A una solución de 8-bromo-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (3,82 mol) obtenida en el Ejemplo 32 en diclorometano (25 ml), se le añadieron diisopropiletilamina (1,32 ml, 7,66 mmol) y cloro(metoxi)metano (345 µl, 4,59 mmol) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora en refrigeración con hielo y después a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 98/2) para obtener 847 mg de 8-bromo-7-(metoximetoxi)-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (rendimiento: 51 %). Posteriormente, se añadieron 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (181 µl, 0,953 mmol), carbonato potásico (167 mg, 1,21 mmol) y un complejo de cloruro de paladio-dppf (40,7 mg) a una solución mixta del compuesto obtenido (104 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y agua (0,2 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 50/50 → 0/100) y después se purificó adicionalmente por HPLC para obtener 38 mg del compuesto del título (rendimiento: 40 %) en forma de un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,29 (2H, s), 4,91-4,84 (1H, m a), 4,09-4,03 (1H, m a), 3,52 (3H, s), 3,23-3,09 (2H, m), 2,67 (1H, td, J = 12,8, 3,5Hz), 2,44 (2H, ddd, J = 15,0, 7,5, 2,2 Hz), 2,10 (3H, s), 2,03-1,81 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,6Hz), 1,06-0,97 (2H, m), 0,89-0,81 (2H, m).

Ejemplo 33-2

8-Ciclopropil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 64]



El compuesto del título (27 mg, rendimiento: 79 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 37-5 usando 8- ciclopropil-7-(metoximetoxi)-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (38 mg, 0,10 mol) obtenida en el Ejemplo 33-1.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,34 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,59-4,53 (1H, m a), 4,04-3,97 (1H, m a), 3,29-3,12 (2H, m), 2,66 (1H, td, J = 12,7, 2,1Hz), 2,43-2,30 (2H, m), 1,98 (3H, s), 1,90-1,76 (4H, m), 1,76-1,62 (1H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,6Hz), 0,94-0,79 (4H, m).

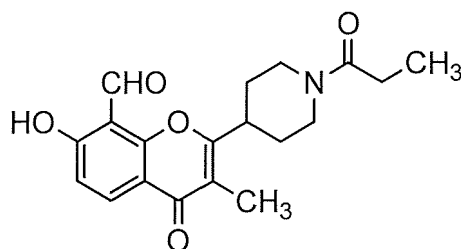
EM; m/z: 356 (M+H)⁺

(Ejemplo 34) 8-(Ciclopropilmetil)-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

Ejemplo 34-1

7-Hidroxi-3-metil-4-oxo-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromeno-8-carbaldehído

[Fórmula química 65]



Una solución de 7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (1,07 g, 3,39 mmol) obtenida en el Ejemplo 31-2 y hexametenotetramina (3,33 g, 23,75 mmol) en ácido acético (20 ml) se calentó con agitación a 100 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (16 ml) y ácido clorhídrico concentrado (8 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se calentó con agitación a una temperatura de baño de 80 °C durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar, y a la misma se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 40/60 → 0/100) para obtener 584 mg del compuesto del título (rendimiento: 50 %).

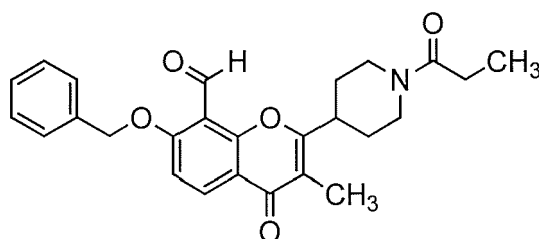
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 12,38 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,2Hz), 4,94-4,87 (1H, m), 4,11-4,03 (1H, m), 3,22-3,09 (2H, m), 2,70-2,61 (1H, m), 2,42 (2H, c, J = 7,5Hz), 2,12 (3H, s), 1,98-1,78 (4H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,5Hz).

EM; m/z: 344 (M+H)⁺

Ejemplo 34-2

7-(Benciloxi)-3-metil-4-oxo-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromeno-8-carbaldehído

[Fórmula química 66]



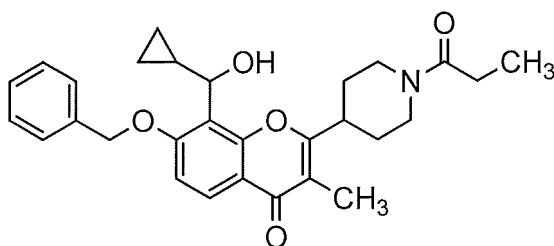
Una solución de 7-hidroxi-3-metil-4-oxo-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromeno-8-carbaldehído (250 mg, 0,73 mmol) obtenido en el Ejemplo 34-1, bromuro de bencilo (260 µl, 3,64 mmol) y carbonato potásico (503 mg, 3,64 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron éter dietílico y n-hexano. Después, el sobrenadante se retiró por decantación para obtener 305 mg del compuesto del título (rendimiento: 97 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,65 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47-7,35 (5H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,32 (2H, s), 4,89-4,82 (1H, m), 4,11-4,05 (1H, m), 3,18-3,03 (2H, m), 2,69-2,61 (1H, m), 2,54-2,34 (2H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,01-1,80 (3H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,6 Hz). EM; m/z: 444 (M+H)⁺

Ejemplo 34-3

7-(Benciloxi)-8-[ciclopropil(hidroxi)metil]-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 67]

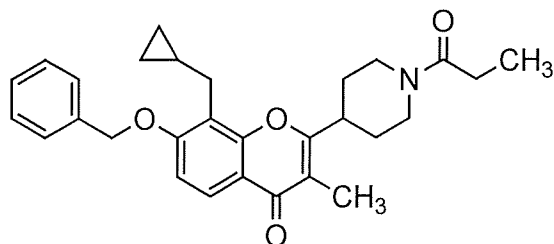


A una solución de 7-(benciloxi)-3-metil-4-oxo-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromeno-8-carbaldehído (200 mg, 0,46 mmol) obtenido en el Ejemplo 34-2 en tetrahidrofurano (6 ml), se le añadió gota a gota una solución 1 N de bromuro de ciclopropil magnesio en tetrahidrofurano (1,5 ml, 1,50 mmol) a -30 °C, y la mezcla se calentó gradualmente a 0 °C durante 45 minutos y después se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió gota a gota una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (5 ml), y después se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 60/40 → 0/100) para obtener 159 mg del compuesto del título (rendimiento: 68 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45-7,37 (5H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 5,27-5,25 (2H, m), 4,91-4,82 (1H, m), 4,64-4,56 (1H, m), 4,07-4,00 (1H, m), 3,52-3,32 (1H, m), 3,21-3,06 (2H, m), 2,66-2,60 (1H, m), 2,46-2,37 (2H, m), 2,10 (3H, s), 1,93-1,73 (4H, m), 1,54-1,50 (1H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,67-0,61 (1H, m), 0,48-0,38 (2H, m), 0,28-0,22 (1H, m).

Ejemplo 34-4

7-(Benciloxi)-8-(ciclopropilmetil)-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 68]



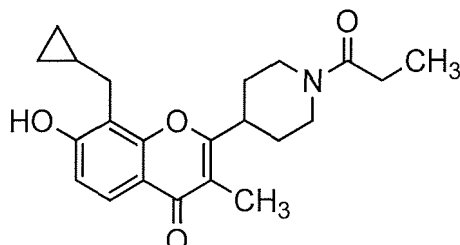
A una solución de 7-(benciloxi)-8-[ciclopropil(hidroxi)metil]-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (100 mg, 0,21 mmol) obtenida en el Ejemplo 34-3 en diclorometano (2 ml), se le añadió gota a gota trietilsilano (336 µl, 2,10 mmol) en enfriamiento con hielo. Después, al mismo se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (79 µl, 1,05 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos en refrigeración con hielo y después a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (79 µl, 1,05 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, y después a la misma se le añadió gota a gota una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (30 ml), seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por NH cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 98/2 → 0/100). El compuesto del título (62 mg, rendimiento: 64 %) se obtuvo en forma de un aceite. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45-7,33 (5H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,20 (2H, s), 4,89-4,85 (1H, m), 4,07-4,02 (1H, m), 3,21-3,07 (2H, m), 2,87-2,78 (2H, m),

2,70-2,61 (1H, m), 2,47-2,38 (2H, m), 2,10 (3H, s), 1,95-1,84 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,6Hz), 1,09-1,02 (1H, m), 0,42-0,37 (2H, m), 0,20-0,18 (2H, m). EM; m/z: 460 (M+H)⁺

Ejemplo 34-5

8-(Ciclopropilmetil)-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 69]



El compuesto del título (32 mg, rendimiento: 64 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-3 usando 7-(benciloxi)-8-(ciclopropilmetil)-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (62 mg, 0,13 mmol) obtenida en el Ejemplo 34-4.

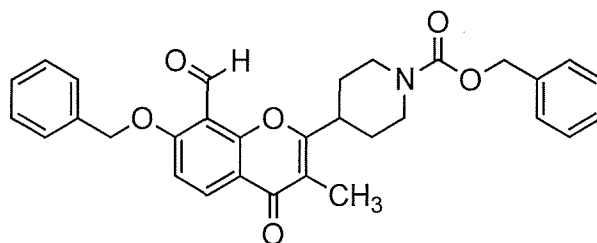
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,50 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,57-4,52 (1H, m), 4,02-3,97 (1H, m), 3,29-3,13 (2H, m), 2,70-2,63 (3H, m), 2,42-2,29 (2H, m), 1,99 (3H, s), 1,89-1,54 (4H, m), 1,06-1,01 (4H, m), 0,38-0,33 (2H, m), 0,17-0,13 (2H, m). EM; m/z: 370 (M+H)⁺

(Ejemplo 36) 7-Hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-cromen-4-ona

15 Ejemplo 36-1

4-[7-(benciloxi)-8-formil-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 74]

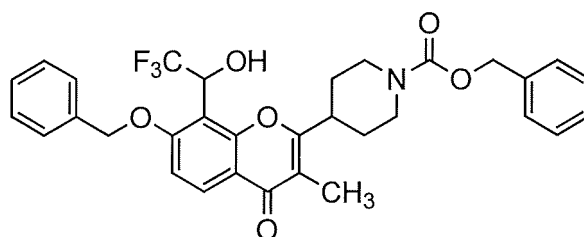


20 Se obtuvo 4-(8-formil-7-hidroxi-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,01 g, 27 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 34-1 usando 4-(7-hidroxi-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (7,06 g, 17,94 mmol) obtenido en el Ejemplo 31-1, hexametilenotetramina (17,6 g, 125,6 mmol) y ácido acético (180 ml). Posteriormente, el compuesto del título (966 mg, rendimiento: 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en 34-2 usando el compuesto obtenido (800 mg, 1,90 mmol) y bromuro de bencilo (677 μl, 5,69 mmol). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,67 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,47-7,30 (10H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,9Hz), 5,32 (2H, s), 5,18 (2H, s), 4,48-4,35 (2H, m), 3,05-2,96 (1H, m), 2,94-2,85 (2H, m), 2,17-2,07 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,84-1,78 (2H, m). EM; m/z: 512 (M+H)⁺

Ejemplo 36-2

4-[7-(benciloxi)-3-metil-4-oxo-8-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 75]



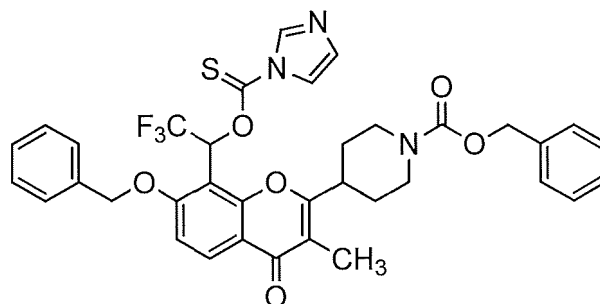
A una solución de 4-[7-(benciloxi)-8-formil-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (378 mg, 0,74 mmol) obtenido en el Ejemplo 36-1 en dimetilsulfóxido (10 ml), se añadieron tamices moleculares 4 Å (1,0 g) y trimetil(trifluorometil)silano (1,09 ml, 7,39 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (80 ml), y el material insoluble se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (3 ml) y metanol (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 80/20 → 40/60) para obtener 392 mg del compuesto del título (rendimiento: 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,24 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,47-7,30 (10H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,70-5,60 (1H, m), 5,27 (2H, s), 5,18 (2H, s), 4,81-4,70 (1H, m a), 4,49-4,32 (2H, m), 3,07-2,98 (1H, m), 2,96-2,83 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,90-1,78 (4H, m). EM; m/z: 582 (M+H)⁺

Ejemplo 36-3

4-[7-(benciloxi)-3-metil-4-oxo-8-{2,2,2-trifluoro-1-[(1H-imidazol-1-ilcarbonotioil)oxi]etil}-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 76]



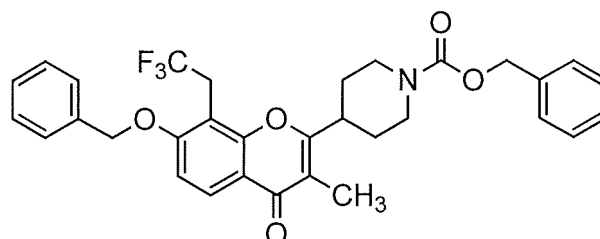
Una solución de 4-[7-(benciloxi)-3-metil-4-oxo-8-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (128 mg, 0,22 mmol) obtenido en el Ejemplo 36-2, 1,1'-tiocarbonilimidazol (137 mg, 0,77 mmol), y N,N-dimetil-4-aminopiridina (3 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El desecante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 60/40 → 40/60) para obtener 137 mg del compuesto del título (rendimiento: 90 %).

EM; m/z: 692 (M + H)⁺

Ejemplo 36-4

4-[7-(benciloxi)-3-metil-4-oxo-8-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 77]



Se añadieron hidruro de tri-n-butilestaño (104 µl, 0,39 mmol) y una cantidad catalítica de azobisisobutironitrilo a una solución de 4-[7-(benciloxi)-3-metil-4-oxo-8-{2,2,2-trifluoro-1-[(1H-imidazol-1-ilcarbonotioil)oxi]etil}-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (135 mg, 0,20 mmol) obtenido en el Ejemplo 36-3 en tetrahidrofurano (1,5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 80/20 → 40/60) para obtener 105 mg del compuesto del título (rendimiento: 95 %).

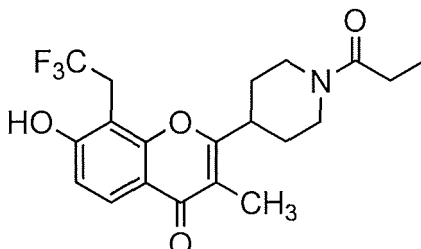
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,17 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,43-7,30 (10H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,23 (2H, s), 5,18 (2H, s),

4,48-4,33 (2H, m), 3,73 (2H, c, J = 10,5Hz), 3,08-2,99 (1H, m), 2,97-2,85 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,94-1,81 (4H, m).
EM; m/z: 566 (M+H)⁺

Ejemplo 36-5

7-Hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 78]



El compuesto del título (46 mg, rendimiento: 62 %) se obtuvo a través del uso de la misma reacción que en el Ejemplo 31-2 usando 4-[7-(benciloxi)-3-metil-4-oxo-8-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (105 mg, 0,21 mmol) obtenido en el Ejemplo 36-4 y ácido propiónico anhídrido (72 µl, 0,56 mmol).

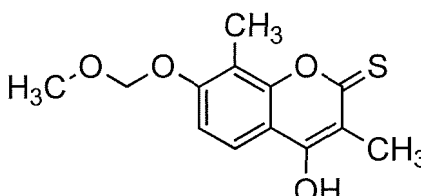
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,09 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,58-4,52 (1H, m), 4,01-3,96 (1H, m), 3,71 (2H, c, J = 11,2Hz), 3,28-3,11 (2H, m), 2,69-2,61 (1H, m), 2,44-2,28 (2H, m), 1,99 (3H, s), 1,87-1,57 (4H, m), 1,02 (3H, t, J = 7, 3 Hz).
EM; m/z: 398 (M+H)⁺

(Ejemplo 37 - Referencia)

15 Ejemplo 37-1

4-Hidroxi-7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2H-cromeno-2-tiona

[Fórmula química 79]



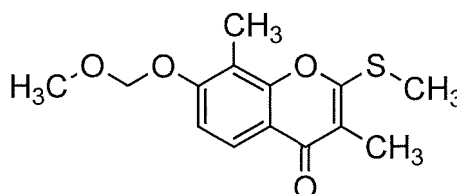
20 De acuerdo con el procedimiento descrito en Eur. J. Med. Chem. 36 (2001) 697, se añadió una solución de 1-[2-hidroxi-4-(metoximetoxi)-3-metilfenil]propan-1-ona (3,99 g, 17,8 mmol) obtenida en el Ejemplo 2-1 y disulfuro de carbono (1,07 ml, 17,8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a una solución de t-butoxido potásico (5,99 g, 53,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), y después el pH de la mezcla se ajustó a 5 con ácido clorhídrico 2 M seguido de la extracción con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajustó a 5 de nuevo con ácido clorhídrico 2 M seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 3,80 g del compuesto del título (rendimiento: 80 %).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,86 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,37 (2H, s), 3,42 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,25 (3H, s). EM; m/z: 267 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 37-2

7-(Metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-(metilsulfanil)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 80]

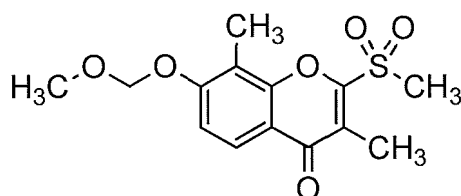


Se añadieron carbonato potásico (995 mg, 7,20 mmol) y yoduro de metilo (1,50 ml, 24,0 mmol) a una solución de 4-hidroxi-7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2H-cromeno-2-tiona (1,60 g, 6,00 mmol) obtenida en el Ejemplo 37-1 en acetona (16 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la solución de reacción se le añadió agua (15 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 95/5 → 60/40) para obtener 1,34 g del compuesto del título (rendimiento: 80 %). ¹H RMN (DMSO-D₆) δ: 7,83 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,22 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,37 (2H, s), 3,42 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,91 (3H, s). EM; m/z: 281 (M+H)⁺.

Ejemplo 37-3

7-(Metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-(metilsulfonil)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 81]



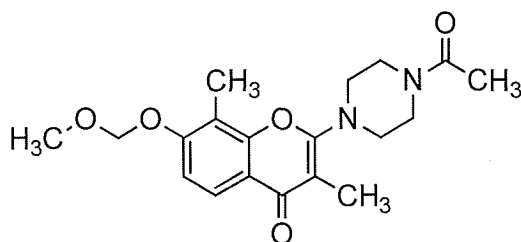
A una solución de 7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-(metilsulfonil)-4H-cromen-4-ona (1,18 g, 4,21 mmol) obtenida en el Ejemplo 37-2 en diclorometano (18 ml), se le añadió ácido m-cloroperbenzoico en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró. Después, al residuo se le añadió un disolvente de éter dietílico/n-hexano (= 1/1, 60 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas en enfriamiento con hielo. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico/n-hexano (= 1/1) enfriado con hielo para obtener 1,31 g del compuesto del título (rendimiento: 100 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,92 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,34 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,41 (2H, s), 3,54 (3H, s), 3,42 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,27 (3H, s). EM; m/z: 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 37-4

2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 82]



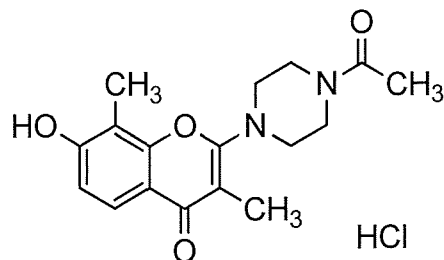
Se añadieron 1-acetilpiperazina (220 mg, 1,70 mmol) y trietilamina (1 ml) a una solución de 7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-(metilsulfonil)-4H-cromen-4-ona (171 mg, 0,55 mmol) obtenida en el Ejemplo 37-3 en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas en enfriamiento con hielo. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 97/3 → 93/7) para obtener 60 mg del compuesto del título (rendimiento: 30 %), que se usó directamente en la siguiente reacción.

EM; m/z: 361 (M + H)⁺.

Ejemplo 37-5

Clorhidrato de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 83]



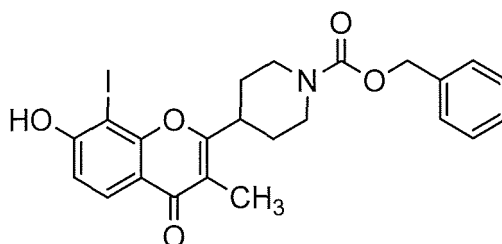
Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (1 ml) a una solución de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)- 7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona (60 mg, 0,17 mmol) obtenida en el Ejemplo 37-4 en dioxano (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los cristales depositados se lavaron con dioxano y éter de isopropílico y después se recogieron por filtración para obtener 36 mg del compuesto del título (rendimiento: 63 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,41 (1H, s a), 7,63 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8Hz), 5,37 (1H, s a), 3,60-3,56 (4H, m), 3,41-3,37 (2H, m a), 3,34-3,30 (2H, m a), 2,18 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,87 (3H, s). EM; m/z: 317 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 40) 8-Metil-7-hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-4H-cromen-4-ona

Ejemplo 40-1

4-(7-hidroxi-8-yodo-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 86]



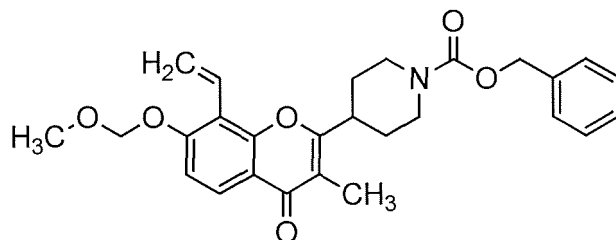
El compuesto del título (31,0 g, rendimiento: 85 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 32 usando 4-(7-hidroxi-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (27,5 g, 69,9 mmol) obtenido en el Ejemplo 31-1 y N-yodosuccinimida (15,4 g, 68,8 mmol).

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 8,10 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,46-7,35 (5H, m), 7,06 (1H, d, J = 9,0Hz), 6,44 (1H, s), 5,22 (2H, s), 4,54-4,35 (2H, m), 3,09-2,87 (3H, m), 2,15-2,01 (2H, m), 2,11 (3H, s), 1,93-1,83 (2H, m).

Ejemplo 40-2

4-[7-(metoximetoxi)-3-metil-4-oxo-8-vinil-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 87]



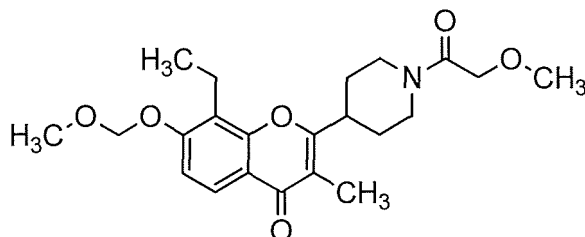
Se obtuvo 4-[8-yodo-7-(metoximetoxi)-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (10,2 g, rendimiento: 94 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 2-1 usando 4-(7-hidroxi-8-yodo-3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (10,0 g, 19,3 mmol) obtenido en el Ejemplo 40-1 y cloro(metoxi)metano (2,20 ml, 29,0 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (413 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo a través de la misma reacción de acoplamiento cruzado como en el Ejemplo 33-1 usando el compuesto obtenido (500 mg, 0,89 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (300 μl , 1,75 mmol). RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 8,04 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,39-7,28 (5H, m), 7,15 (1H, d, J = 9,0Hz), 6,93 (1H, dd, J = 18,0, 12,0Hz), 6,07 (1H, dd, J = 18,0, 2,3Hz), 5,62 (1H, dd, J = 12,0, 2,3Hz), 5,29 (2H, s), 5,15 (2H, s), 4,46-4,27 (2H, m), 3,47 (3H,

s), 3,07-2,96 (1H, m), 2,94-2,81 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,97-1,75 (4H, m).

Ejemplo 40-3

8-Etil-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-7-(metoximetoxi)-3-metil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 88]

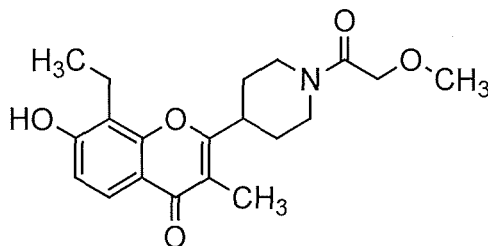


Se obtuvo 8-etil-7-(metoximetoxi)-3-metil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-3 usando 4-[7-(metoximetoxi)-3-metil-4-oxo-8-vinil-4H-cromen-2-il]piperidin-1- carboxilato de bencilo (413 mg, 0,89 mmol) obtenido en el Ejemplo 40-2. Posteriormente, el compuesto del título (228 mg, rendimiento: 49 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando el compuesto obtenido y cloruro de metoxiacetilo (160 µl, 1,80 mmol). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,05 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,8Hz), 5,33 (2H, s), 4,89-4,82 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 13,2Hz), 4,18-4,09 (1H, m), 4,15 (1H, d, J = 13,2Hz), 3,53 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,24-3,13 (2H, m), 2,89 (2H, c, J = 7,4Hz), 2,80-2,70 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,00-1,92 (4H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,4Hz).

Ejemplo 40-4

8-Etil-7-hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 89]



El compuesto del título (155 mg, rendimiento: 79 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 37-5 usando 8-etil-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-7-(metoximetoxi)-3-metil-4H-cromen-4-ona (220 mg, 0,54 mmol) obtenida en el Ejemplo 40-3.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,02 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,89-4,80 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 13,5Hz), 4,16-4,08 (1H, m), 4,15 (1H, d, J = 13,5Hz), 3,50 (3H, s), 3,24-3,12 (2H, m), 2,88 (2H, c, J = 7,4Hz), 2,81-2,70 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7, 4Hz).

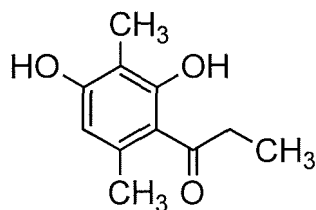
EM m/z 360 (M+H)⁺.

(Ejemplo 42) 7-Hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3,5,8-trimetil-4H-cromen-4-ona

Ejemplo 42-1

1-(2,4-Dihidroxi-3,6-dimetilfenil)propan-1-ona

[Fórmula química 94]



Se añadió un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (10,0 ml, 78,9 mmol) a 2,5-dimetilresorcin (4,50 g, 32,6 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas y después a 80 °C durante 2 horas. Se añadió anhídrido de

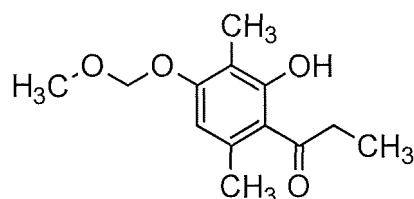
ácido propiónico (4,60 ml, 34,7 mmol) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se separó en las fases acuosas y orgánicas. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato sódico, y después el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 6,40 g del compuesto del título (rendimiento: cuantitativo).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 13,63 (1H, s), 6,17 (1H, s), 5,13 (1H, s), 2,90 (2H, c, J = 7,2Hz), 2,51 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 42-2

1-[2-Hidroxi-4-(metoximetoxi)-3,6-dimetilfenil]propan-1-ona

[Fórmula química 95]

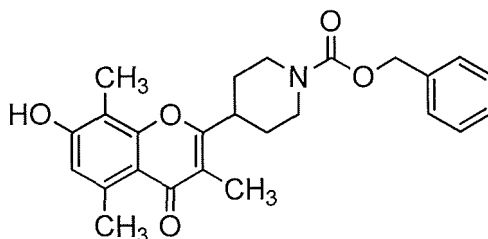


El compuesto del título (6,30 g, rendimiento: 81 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 2-1 usando 1-(2,4- dihidroxi-3,6-dimetilfenil)propan-1-ona (6,40 g, 32,6 mmol) y cloro(metoxi)metano (3,00 ml, 39,5 mmol). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 13,24 (1H, s), 6. 45 (1H, s), 5,22 (2H, s), 3,47 (3H, s), 2,91 (2H, c, J = 7,2Hz), 2,56 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 42-3

4-(7-hidroxi-3,5,8-trimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 96]



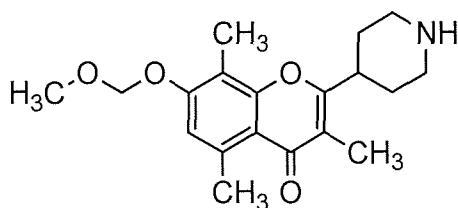
Se obtuvo 4-[3-(metoximetoxi)-2,5-dimetil-6-propanoilfenil]piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo (11,8 g, rendimiento: 92 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-1 usando 1-[2-hidroxi-4-(metoximetoxi)-3,6-dimetilfenil]propan-1-ona (6,30 g, 26,4 mmol) obtenida en el Ejemplo 42-2 y ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico (7,70 g, 29,2 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (8,40 g, rendimiento: 82 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-2 usando el compuesto obtenido (11,8 g, 24,4 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,38-7,27 (5H, m), 6,59 (1H, s), 5,15 (2H, s), 4,44-4,26 (2H, m), 3,02-2,78 (3H, m), 2,74 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,95-1,75 (4H, m).

Ejemplo 42-4

7-(Metoximetoxi)-3,5,8-trimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 97]



Se obtuvo 4-[7-(metoximetoxi)-3,5,8-trimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (9,1 g, rendimiento: 98 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 2-1 usando 4-(7-hidroxi-3,5,8-trimetil-4-oxo-4H-

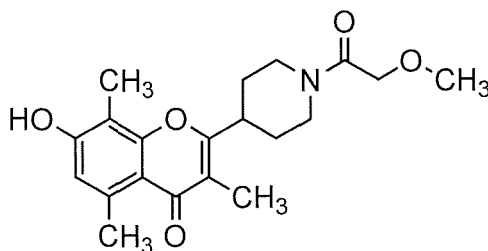
cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (8,40 g, 19,9 mmol) obtenido en el Ejemplo 42-3 y cloro(metoxi)metano (2,30 ml, 30,3 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (6,40 g, rendimiento: 98 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-3 usando el compuesto obtenido (8,40 g, 19,9 mmol).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,86 (1H, s), 5,28 (2H, s), 3,50 (3H, s), 3,37-3,30 (2H, m), 3,03-2,94 (1H, m), 2,87-2,78 (2H, m), 2,82 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2, 11-2, 02 (2H, m), 2,03 (3H, s), 1,90-1,82 (2H, m).

Ejemplo 42-5

7-Hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3,5,8-trimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 98]



10 Se obtuvo 2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-7-(metoximetoxi)-3,5,8-trimetil-4H-cromen-4-ona (2,30 g, rendimiento: 94 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-(metoximetoxi)-3,5,8-trimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (2,00 g, 6,04 mmol) obtenida en el Ejemplo 42-4 y cloruro de metoxiacetilo (820 µl, 9,07 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (1,20 g, rendimiento: 59 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 37-5 usando el compuesto obtenido (2,30 g, 5,70 mmol).

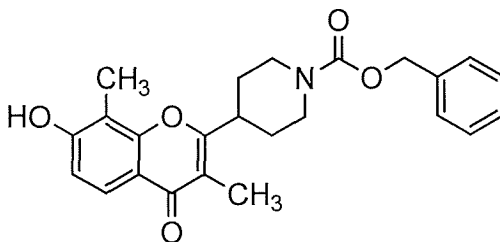
15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,62 (1H, s), 5,62 (1H, s), 4,88-4,80 (1H, m), 4,26 (3H, d, J = 13,2Hz), 4,16 (1H, d, J = 13,2Hz), 4,13-4,06 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,23-3,08 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,78-2,69 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,01-1,90 (4H, m).
EM; m/z: 360 (M+H)⁺.

(Ejemplo 43) 2-[1-(Etoxiacetil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

20 Ejemplo 43-1

4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 99]



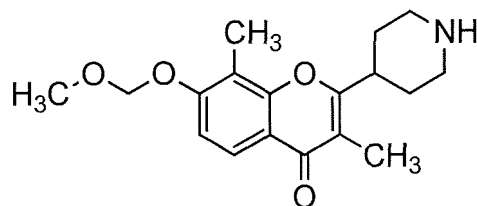
25 Se obtuvo 4-[3-(metoximetoxi)-2-metil-6-propanoilfenil]piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo (2,10 g, rendimiento: cuantitativo) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-1 usando 1-[2-hidroxi-4-(metoximetoxi)-3-metilfenil]propan-1-ona (1,00 g, 4,46 mmol) obtenida en el Ejemplo 2-1 y ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico (1,29 g, 4,91 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (1,40 g, rendimiento: 60 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-2 usando el compuesto obtenido (2,10 g, 5,70 mmol).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,92 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,42-7,31 (5H, m), 7,14 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,6Hz), 5,19 (2H, s), 4,48-4,32 (2H, m), 3,10-3,01 (1H, m), 2,99-2,86 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,99-1,80 (4H, m). EM; m/z: 408 (M+H)⁺

Ejemplo 43-2

7-(Metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 100]



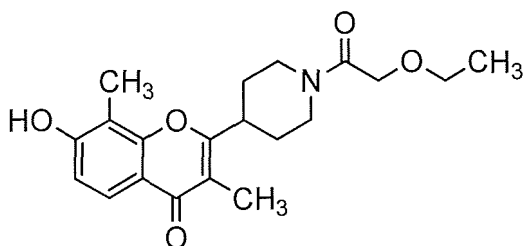
Se obtuvo 4-[7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (6,53 g, rendimiento: 96 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 2-1 usando 4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (6,11 g, 15,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 42-3 y cloro(metoxi)metano (1,71 ml, 22,5 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (4,60 g, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 1-3 usando el compuesto obtenido (6,53 g, 14,5 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,02 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,0Hz), 5,30 (2H, s), 3,51 (3H, s), 3,28-3,22 (2H, m), 3,05-2,96 (1H, m), 2,83-2,74 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,03-1,91 (2H, m), 1,87-1,79 (2H, m). EM; m/z: 318 (M+H) $^+$.

Ejemplo 43-3

2-[1-(Etoxiacetil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 101]

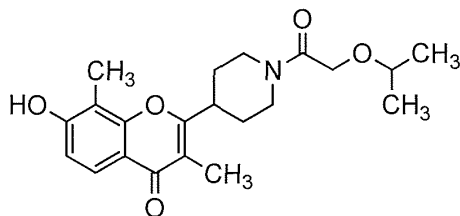


Se obtuvo 2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona (2,10 g, rendimiento: 83 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 7-3 usando 7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (2,00 g, 6,30 mmol) obtenida en el Ejemplo 43-2 y cloruro de etoxiacetilo (1,16 g, 9,46 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (1,40 g, rendimiento: 75 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 37-5 usando el compuesto obtenido (2,10 g, 5,20 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,93 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,35 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 13,3Hz), 4,18-4,11 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,3Hz), 3,61 (2H, c, J = 7,0Hz), 3,21-3,10 (2H, m), 2,79-2,68 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,98-1,90 (4H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,0Hz). EM; m/z: 360 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 44) 7-Hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-[(propan-2-iloxi)acetil]piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona

[Fórmula química 102]



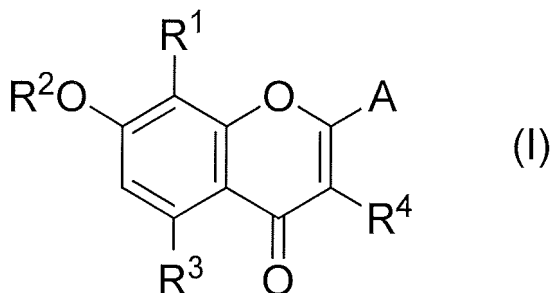
Se obtuvo 7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-[1-[(propan-2-iloxi)acetil]piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona (2,60 g, rendimiento: 99 %) a través de la misma reacción que en el Ejemplo 15 usando 7-(metoximetoxi)-3,8-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona (2,00 g, 6,30 mmol) obtenida en el Ejemplo 43-2 y cloruro de etoxiacetilo (1,16 g, 9,46 mmol). Posteriormente, el compuesto del título (1,20 g, rendimiento: 59 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 37-5 usando el compuesto obtenido (2,60 g, 6,20 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,94 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,86 (1H, s), 4,83-4,76 (1H, m), 4,24 (1H, d, J = 13,3Hz), 4,21-4,11 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,3Hz), 3,76-3,67 (1H, m), 3,22-3,09 (2H, m), 2,77-2,66 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,02-1,87 (4H, m), 1,23 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,3Hz).

EM; m/z: 374 (M+H) $^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que cada sustituyente se define como se indica a continuación:

- 5 R¹ representa
 un átomo de halógeno, un grupo alilo, un grupo cicloalquilo C3-C6, o
 un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el grupo de
 sustituyentes a, en la que
 el grupo de sustituyentes a consiste en un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno,
 10 un grupo oxo, y un grupo fenilo;
 R² representa un átomo de hidrógeno;
 R³ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y
 A representa un grupo piperidina sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes
 15 c, en la que
- el grupo de sustituyentes c consiste en
 un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo aminocarbonilo, un grupo di-alquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo
 alcoxi C1-C6-alquilcarbonilo C1-C6, un grupo di-alquilaminosulfonilo C1-C6,
 20 un grupo alquilcarbonilo C1-C6 opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el
 grupo de sustituyentes d,
 un grupo alcoxicarbonilo C1-C6 opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el
 grupo de sustituyentes d,
 un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el grupo de
 sustituyentes d,
 25 un grupo benzoilo opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el grupo de
 sustituyentes d, y
 un grupo benzoilo opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados entre el grupo de
 sustituyentes d, en la que el grupo de sustituyentes d consiste en
 un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo oxo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alcoxi C1-C6,
 30 un grupo alcoxicarbonilo C1-C6, un grupo arilaminocarbonilo C1-C6,
 un grupo di-alquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo heterociclo-carbonilo, un grupo fenilo, y
 un grupo fenilaminocarbonilo opcionalmente sustituido por uno o dos o más grupos seleccionados del grupo
 de sustituyentes e, en la que
 el grupo de sustituyentes e consiste en
 35 un grupo heterociclo-carbonilo y un grupo heterociclo-alquilo C1-C6.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, seleccionado de:

- 4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxilato de etilo,
 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
 40 N-etil-4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-carboxamida,
 4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida,
 7-hidroxi-2-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
 4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-sulfonamida,
 2-(1-butilpiperidin-4-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromeno-4-ona,
 45 2-[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,
 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
 7-hidroxi-2-(1-isobutilpiperidin-4-il)-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
 50 2-(1-benzoilpiperidin-4-il)-7-hidroxi-3,8-dimetil-4H-cromen-4-ona,
 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4H-cromen-4-ona,

- 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(1-piridin-2-ilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
 7-hidroxi-3,8-dimetil-2-(1-pirazin-2-ilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
 4-[[4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]-N-metilbenzamida,
 4-[[4-(7-hidroxi-3,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-2-il)piperidin-1-il]metil]-N,N-dimetilbenzamida,
 5 8-alil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona,
 8-bromo-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona, y
 8-ciclopropil-7-hidroxi-3-metil-2-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la promoción de la osteogénesis.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la mejora del metabolismo óseo.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la prevención o tratamiento de una fractura ósea.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.
- 20 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es osteoporosis.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el campo de la ortopedia para la promoción de la curación de una fractura ósea, un defecto óseo, y enfermedades óseas, tales como artrosis así como en el campo de la odontología para el tratamiento de enfermedad periodontal y la estabilización de la raíz dentaria artificial.